

Ein Beitrag zur Ödemkrankheit
unter besonderer Berücksichtigung
der haemolytischen E.coli Keime

Ivan Pavlin

1961

Aus dem Institut für Tierhygiene der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München
Vorstand: Professor Dr. A. Meyn

EIN BEITRAG ZUR ÖDEMKRANKHEIT UNTER
BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER
HAEMOLYTISCHEN E. COLI KEIME

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Ivan Pavlin
Radomlje / ^{aus} Jugoslavija

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Professor Dr. A. Meyn

Referent: Professor Dr. A. Meyn

Tag der Promotion: 26. Juli 1961



UNI-Druck, München 13, Amalienstraße 85

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Literatur	2
A. Vorkommen der Ödemkrankheit	2
B. Klinisches Bild der Erkrankung	2
C. Pathologisch-anatomische Befunde bei der Ödemkrankheit	4
D. Ergebnisse biochemischer Untersuchungen bei ödemkranken Tieren	5
E. Ätiologie der Erkrankung	5
F. Therapie der Ödemkrankheit	13
III. Eigene Untersuchungen	15
A. Material und Methodik	15
B. Herstellung von Extrakten aus beta-hämolytischen Koli keimen	17
C. Versuche am Schwein	23
D. Therapieversuche in der Praxis mit "Diamox"	38
E. Therapieversuche in der Praxis mit Aureomycin	38
IV. Besprechung der Ergebnisse	42
V. Zusammenfassung	44
VI. Literaturverzeichnis	46
Lebenslauf	53



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555223_0044

I. E I N L E I T U N G

Die Ödemkrankheit stellt durch die von ihr verursachten Verluste an Jungschweinen eine der größten Bedrohungen für die Schweinezucht dar. Jährlich werden in der Bundesrepublik 37,8 % an Ödemkrankheit verendeter Ferkel gemeldet.

Da die Ätiologie der Erkrankung noch unzureichend geklärt ist, vermag man es nicht, ihr mit wirksamen prophylaktischen Maßnahmen zu begegnen. Aus gleichen Gründen kann auch die Therapie nicht einheitlich sein. Eine Reihe von Autoren berichten zwar über verschiedene Therapieversuche, so mit Antibiotika, Vitaminen, Hormonen, Anti-Allergetica, Sulfopräparaten und Diätetsmaßnahmen; die Ergebnisse lauten aber sehr unterschiedlich, meist unbefriedigend.

Die Tatsache, daß beta-hämolytische Kolikeime einiger serologischer Typen stets im Darmkanal und in den Mesenteriallymphknoten, nie aber in den Organen der ödemkranken Ferkel zu finden sind, legt die Vermutung nahe, daß es sich um eine Enterotoxämie handelt. Trotz zahlreicher Untersuchungen konnte bis jetzt noch keine befriedigende Klärung der Ätiologie dieser Erkrankung herbeigeführt werden.

Herr Professor Dr. A. Meyn stellte mir die Aufgabe, nachzuprüfen, ob es möglich ist, mit Toxinen der bei der Ödemkrankheit vorkommenden hämolytischen *E. coli* Keime nach parenteraler Verabreichung die Symptome der Erkrankung auszulösen. Außerdem sollte ein in der Humanmedizin bewährtes Diuretikum als Therapeutikum ausprobiert werden.

II. L I T E R A T U R

A. Vorkommen der Ödemkrankheit

Die Ödemkrankheit wurde erstmalig im Jahre 1932 von Lamont, Gordon und Luke (41) in Irland beobachtet und 6 Jahre später von Shanks (52) zuerst beschrieben. Die Krankheit hatte in etwa 20 Farmen bei Ferkeln im Absatzalter große Verluste verursacht und wurde entsprechend den am Darm festgestellten Symptomen als "gut oedema" oder "gut disease" bezeichnet. Kurz darauf wurde der Ausbruch dieser Erkrankung von Hudson (34) aus England, von Austvoll (3) aus Norwegen und von Terpstra (60) aus Holland gemeldet. Allmählich kamen Nachrichten über die Diagnostizierung der Ödemkrankheit von Ide und Sierens (35) aus Belgien, von Schmid (56) aus der Schweiz, von Hagen (28) und Köhler (40) aus Deutschland, von Riccabona-Reichenfels (50) aus Österreich. Janowski-Truszczyński und Kurek (36) beobachteten die Krankheit in Polen, Erdős, Hirt und Szabo (19) in Ungarn, Anon (1), Barei und Binaghi (7) in Italien, Zeljko (65) in Jugoslawien, Hidiroglou (32) im Kongo, Woods (64) in den USA, Shofield und Schröder (58) in Kanada. Stojanov, Kostakov, Genev, Enceev und Ognjanov (59) melden 1957 das Vorkommen der Ödemkrankheit in Bulgarien. Es wird angenommen, daß die Krankheit auch in anderen Ländern auftritt, dort aber entweder noch nicht diagnostiziert oder wegen der unklaren Symptome anderen Erkrankungen, vor allem den Gastroenteritiden, zugerechnet wird.

B. Klinisches Bild der Erkrankung

Die klinischen Symptome der Ödemkrankheit sind von den einzelnen Autoren nicht ganz einheitlich beschrieben worden, im wesentlichen ergeben die Literaturberichte aber ein klares Krankheitsbild. Nach Shanks (54) zeigen die erkrankten Schweine eine ungewöhnliche Lebhaftigkeit und Erregtheit, spastische Bewegungsstörungen, zuerst an den vorderen, nachher an den hinteren Gliedmaßen. Den Tieren ist eine vermehrte Blutfülle der Konjunktiven sowie ein Lidödem eigen. Die Krankheitsdauer ist in der Regel sehr kurz; häufig werden Läuferschweine, die am Abend zuvor völlig gesund erschienen, am Morgen tot in der Bucht aufgefunden. Hidiroglou (32), Barei und Binaghi (7) geben an, daß der Tod 3 - 6 Stunden, Luke und Gordon (44), daß er spätestens 7 Tage nach Sichtbarwerden der Krankheitssymptome

eintritt. Meistens verenden Tiere nach 2 - 3 Tagen. Timoney (62) hält taumelnden Gang als erstes Zeichen der Krankheit; Hagen, Shofield und Schröder (58) nehmen einen 1 - 2tägigen Durchfall 24 - 36 Stunden vor der Ödembildung, der gewöhnlich einer Obstipation folgt, als ein ziemlich sicheres Vorzeichen der Krankheit an. Austvoll (3) hat auch blutigen Durchfall beobachtet. Die meisten Autoren stellen jedoch als erstes Symptom Ödeme am Kopf fest, die besonders an den Augenlidern ausgeprägt sind. Kernkamp (38) fand Ödeme auch an der ventralen Körperseite, Timoney (62) im Bereich der Vulva. Als Frühsymptome gelten noch nach Bertrand (10) Teilnahmslosigkeit, nach Luke und Gordon (44) Futterverweigerung, nach Timoney (61), Hars (30), Quin (48) Konjunktivitis und Tränenfluß. Über krampfhaftes Atmung, weitgeöffnete Schnauze und alle Symptome der Dyspnoe berichten Hars (30), Larski (42), Janowski, Kurek und Truszczyński (36). Gelegentlich konnte von Timoney (61) Erbrechen beobachtet werden. Ist das Leiden von Fieber und erhöhter Pulsfrequenz begleitet, so handelt es sich nach Glättli (24) um eine Sekundärinfektion. Austvoll (3) berichtet auch über subnormale Temperaturen; nach Timoney (62) soll die Körpertemperatur vor dem Tode stets subnormal sein. Nervöse Störungen in Form von Zwangsbewegung und Lähmung der Gliedmaßen treten im späteren Stadium der Krankheit ein, nach Bertrand (10) immer in den vorderen Gliedmaßen beginnend, nach Luke und Gordon (44) ohne feste Regel in den Vorder- und Hinterbeinen.

Das Alter der erkrankten Schweine wird von mehreren Autoren mit 6 - 20 Wochen angegeben. Nach Woods, Beamer (64), Quin (48), Shanks (54) und Schmid (56) können in seltenen Fällen auch ältere Schweine erkranken. Rupp (51) berichtet sogar, daß fast ausgewachsene Tiere im Gewicht von 100 kg von der abortiven Form der Krankheit befallen wurden, Andererseits erkranken an der Ödemkrankheit aber auch Saugferkel im Alter von knapp 3 Wochen. Hagen (28) beschreibt die Erkrankung eines Saugferkels, das als Beifutter Weizen erhalten hatte. Nach Berichten von Stojanov und Mitarbeitern (59) befällt die Ödemkrankheit die Tiere in der Zeit vom 5. - 20. Tag nach dem Absetzen, seltener 10 - 20tägige Ferkel in mutterloser Zucht.

Übereinstimmend geben alle Autoren an, daß von recht unterschiedlich entwickelten Ferkeln die schönsten und frohwüchsigsten an Ödemkrankheit erkranken und sterben. Sehr oft hört man in Vorberichten, daß Bestandswechsel, plötzliche Futterumstellung und Herumjagen der Schweine der Erkrankung vorausgehen. Nach Hess und Suter (31) ist die Mortalität und Morbidität bei der Ödemkrankheit von Fall zu Fall grundverschieden

und von noch unbekannten Faktoren abhängig. Die Mortalität der erkrankten Tiere gibt Austvoll (3) mit 50 - 70 % an. Nach Barei und Binaghi (7) macht sie 70 - 80 % und nach Timoney (61) zwischen 80 - 100 % aus. Die bulgarischen Autoren (59) geben die Sterblichkeit bei der Ödemkrankheit mit 90 - 100 % an. Nur Schweine, die leicht erkrankt waren und als einziges Symptom geringgradige Bewegungsstörungen zeigten, haben nach Berichten von Hanfstingl (29) die Krankheit überstanden.

C. Pathologisch-anatomische Befunde bei Ödemkrankheit

Pathologisch-anatomisch fällt bei den verendeten Tieren ein Lidödem auf. Nach Hanfstingl (29) ist es manchmal so stark ausgeprägt, daß beim Auseinanderziehen der Lider ein nur schmaler Streifen des Augapfels sichtbar wird. Bei stärkeren Ödemen ist die äußere Haut der Lider blaurötlich verfärbt. Die Subkutis des Kopfes weist eine gallertige Beschaffenheit mit stärkster Ausprägung im Bereich der Stirn-Nasenlinie auf. Nach Köhler (40) sind Ödeme des Gekröses und der Magenwand, sowie der Körperlymphknoten und der Lunge charakteristisch. Hanfstingl (29) beobachtet regelmäßig Lungenödem, Herzdilatation, fast immer eine Parasitenleber, Blässe und Schlaffheit der Milz, zudem Fibrinfäden in der Bauchhöhle. Der Bauchfellüberzug des Magens ist nach Börger (14) manchmal über der Cardiazone fleckig gerötet. Fast regelmäßig ist die Magenwand, besonders entlang der großen Kurvatur bis zu 4 cm ödematös verdickt und weist eine gummiartige Konsistenz auf. Die Prädilektionsstelle für die Ödembildung ist nach Börger (14) die Submucosa der Regio cardii. Das Gekröse des Leerdarmes ist in manchen Fällen ödematös verdickt und die Gefäße injiziert.

Shanks (54) betont besonders, daß die Ödeme verschwinden, wenn die Sektion eines Tieres erst längere Zeit nach dem Tode durchgeführt wird. Nach Köhler (40) enthält die Brusthöhle des verendeten ödemkranken Tieres bis zu 250 ccm einer klaren, schwach gelblich gefärbten Flüssigkeit. Auch im Herzbeutel ist gewöhnlich etwas vermehrte Flüssigkeit vorhanden, in der zuweilen Fibrinflocken bzw. -fäden zu finden sind. Die geringsten Veränderungen werden nach Hudson (34) bei Tieren, die nach kurzer Krankheitsdauer verenden, gefunden. Bei 22,5 % der Erkrankungen konnte von bulgarischen Verfassern (59) eine Encephalitis festgestellt werden.

D. Ergebnisse biochemischer Untersuchungen bei ödemkranken Tieren

Biochemische Untersuchungen haben ergeben, daß bei der Ödemkrankheit anscheinend regelmäßig Hypoproteinämie besteht. Wesselinowitsch (63) berichtet über elektrophoretische Untersuchungen bei 18 gesunden und 13 ödemkranken Tieren. Bei allen kranken Schweinen war der Albumingehalt herabgesetzt. Lamont, Luke und Gordon (41) ermittelten bei ödemkranken Schweinen einen Serumproteingehalt von durchschnittlich 4,75 %, bei gesunden Schweinen stellten sie Werte von ca. 6,75 % fest. Auch Glykosurie kommt nach Bertrand (10) bei ödemkranken Tieren nicht selten vor.

Reichel (49) bestimmte den Blutstatus von an Ödemkrankheit erkrankten und gesunden Schweinen. Er untersuchte den Blutzuckergehalt, die Alkalireserve, Reststickstoff und den Gehalt an Eiweiß und wichtigsten Blutelektrolyten (Na, K, Ca, P, Cl, Mg). Dabei stellte er fest, daß außer den erkrankten Tieren auch die Mehrzahl der noch gesund erscheinenden Befunde aufweist, die auf Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt hinweisen.

E. Die Ätiologie der Erkrankung

Die Ätiologie der Erkrankung ist bis heute ungeklärt geblieben. Die Mehrzahl der Autoren ist der Auffassung, die Ödemkrankheit sei als neue selbständige Erkrankung des Jungschweines zu betrachten, aber auch gegenteilige Standpunkte werden vertreten. Shofield (57) berichtet, daß nunmehr alle Krankheiten, die jahrelang unter der Bezeichnung "Autointoxikation", "pigs staggers" oder "stomach staggers" bekannt waren, als Ödemkrankheit bezeichnet werden. Da es sich nach Shofield (57) bei der Erkrankung um eine Toxämie handeln dürfte, und die Ödeme nur als Begleitsymptome auftreten, schlägt er vor, die Bezeichnung "Ödemkrankheit" durch "Enterotoxämie" zu ersetzen.

Zur Klärung der Ätiologie führte Timoney (62) umfangreiche Versuche durch. Bakteriologische Untersuchungen von Blut, Milz, Gehirn, Herzmuskulatur und Knochen konnten keine von aeroben noch von anaeroben Erregern nachweisen. Die chemische Analyse von Mageninhalt an Ödemkrankheit gestorbener Schweine in bezug auf Schwermetalle, Glykoside und Alkaloide war negativ. Der Versuch, bei insgesamt 33 Schweinen, durch Verfütterung von ganzen oder zerkleinerten, frischen oder in Fäulnis übergegangenen

Eingeweiden, Gehirn, Magen- und Darminhalt an Ödemkrankheit eingegangener Tiere die Krankheit hervorzurufen, ist ihm während einer Beobachtungszeit von 4 Wochen nicht gelungen. Auch durch subkutane, intrazerebrale, intravenöse und intraperitoneale Injektionen von Gehirn, zerebrospinaler Flüssigkeit, Zitratblut (das in 2 Fällen sogar von noch lebenden, an Ödemkrankheit erkrankten Schweinen gewonnen wurde), Ödemflüssigkeit von Magen, Peritoneal- und Perikardialflüssigkeit, Ham, Milzbrei und mesenterialen Lymphknoten verendeter Tiere war es nicht möglich, die Symptome der Ödemkrankheit hervorzurufen. Auf Grund der histologischen Untersuchungen von Gehirn und Rückenmark frisch an Ödemkrankheit verendeter Tiere wurde ein Zusammenhang zwischen Ödemkrankheit und ansteckender Schweinelähme ausgeschlossen. In weiteren Versuchen wurden ödemkranke Schweine mit gesunden zusammengespart, ferner gesunde Schweine in Streu aus einem Stall gehalten, in dem Tiere an Ödemkrankheit erkrankt waren. Auch Läuse von ödemkranken Ferkeln wurden gesunden Tieren angesetzt, sowie ein Schweinefutter eines erkrankten Bestandes gefüttert. Kein Versuchstier erkrankte.

Außerdem wurden 90 gesunde Schweine im Alter von 8 - 10 Wochen in weit voneinander entfernte und in verschiedenen Provinzen liegende 9 Farmen geschickt, in denen die Ödemkrankheit herrschte. Die gesunden Tiere wurden mit den kranken zusammengehalten und gleich gefüttert. Von 85 Schweinen, die sich schon auf den Farmen befunden hatten, erkrankten 56 und 50 davon starben. Von den 90 Versuchstieren erkrankten 5 - 9 Tage nach dem Eintreffen auf den Farmen nur 9 und 6 davon starben. Auf Grund dieser Versuche nimmt Timoney (62) eine Inkubationszeit von 5 - 9 Tagen an; Barron, Howell (8) und Gregory (27) geben 9 Tage als Inkubationsfrist an.

Weiter wurde von Timoney (62) die Möglichkeit erwogen, daß die Bakterien im Darm das die Ödemkrankheit auslösende Toxin produzieren. Der Darminhalt von 3 an Ödemkrankheit verendeten Schweinen wurde also zentrifugiert und je 10 ccm der überstehenden Flüssigkeit an 2 Schweine intravenös verabreicht. Eines der Tiere zeigte schon 22 Stunden nach der Injektion Symptome der Ödemkrankheit. Das zweite Tier erholte sich, nachdem es einen Tag lang teilnahmslos war und das Futter verweigerte. In einem Großversuch mit 100 Schweinen im Gewicht von 9 - 27 kg wurde das Ergebnis des vorherigen Experimentes nachgeprüft. Der gewöhnlich sehr trockene Darminhalt verendeter ödemkranker Schweine wurde mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnt, 18 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt und dann zentrifugiert. Der Überstand wurde in Mengen von 2,0 - 22,8 ml an die Versuchstiere verab-

reicht. 10 Tiere verendeten innerhalb von 24 Stunden an Ödemkrankheit und weitere 34 zeigten typische Symptome der Erkrankung. Bei der Sektion wurden außer den Ödemen der Magenwand subendocardiale Hämorrhagien des Ventriculi sinistri sowie der Lunge gefunden, sowie Rötung der Serosa des Magens, Kolons und des übrigen Magen-Darmkanals. Wurde das Zentrifugat aus dem Darminhalt ödemkranker Tiere 15 Minuten lang auf 65 - 70° C erhitzt, verursachte es keine Ödemkrankheits-Symptome mehr.

Luke, Gracey und Gordon (45) wiederholten Timoney's (62) Versuche und kamen zum gleichen Ergebnis, nachdem sich Luke und Gordon (44) vorher erfolglos bemüht hatten, durch Verfütterung und Verimpfung von Organmaterial an Ödemkrankheit verendeter Schweine die Krankheit hervorzurufen. Auch Stojanov und Mitarbeiter (59) konnten die Ödemkrankheit mit filtrierter Darmflüssigkeit und mit Extrakten aus von verendeten Tieren isolierten beta-hämolytischen Kolistämmen erzeugen. Gitter und Lloyd (23) übertrugen auch nach der von Timoney (62) angegebenen Methode die Krankheit. Schutzimpfung bzw. Immunsorum leisteten den Tieren einen nur unzureichenden Schutz vor einer künstlichen Infektion. Börger (14) gelang es ebenfalls, durch intravenöse Applikation der überstehenden Flüssigkeit des Darminhaltes an Ödemkrankheit eingegangener Ferkel in Dosen von 2 - 44,8 ccm bei 11 Schweinen typische Symptome auszulösen.

Shanks (54) dagegen bemühte sich vergeblich, nach Timoney's (62) Methode Syndrome der Ödemkrankheit zu provozieren. Alle seine Versuchsschweine blieben während der Beobachtungszeit gesund.

Beta-hämolytische Kolikeime wurden bei fast allen erkrankten Tieren und von zahlreichen Autoren im Darmkanal und in den Mesenteriallymphknoten gefunden, so daß ihr Vorliegen in ursächliche Beziehung zur Ödemkrankheit gebracht werden kann.

So prüften Sojka, Erskine und Lloyd (21) 77 beta-hämolytische E.coli-Stämme, die alle aus Darminhalt und Mesenteriallymphknoten ödemkranker Schweine isoliert worden waren. Sie stellten bei der serologischen Prüfung fest, daß bis auf 9 alle von ödemkranken Schweinen isolierten beta-hämolytischen Stämme sich deutlich von den anderen ebenfalls beta-hämolytischen Stämmen aus gesunden Schweinen unterschieden. Es traten vornehmlich 2 Serotypen auf, die E 4 und E 57 genannt wurden und nach Hess und Suter (31) mit dem Kaufmann'schen Serotyp 0 139 : K 82 : H 1 sowie 0 121 : K : H 10 identisch sind. Mit den aus diesen Stämmen her-

gestellten Toxinen konnten die Symptome der Ödemkrankheit ausgelöst werden. Das Toxin wurde aus auf 0,1 %igem Glukoseagar 72 Stunden lang bebrüteten Kolikeimen gewonnen. Der Bakterienrasen wurde mit Kochsalzlösung abgeschwemmt und ergab eine Suspension von ca. 120 - 150 Millionen Mikroorganismen pro ml. Die Suspension wurde 10mal eingefroren und aufgetaut, 30 Minuten lang bei 12 000 U/Min. zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit zur Injektion verwendet. Nach solcher Behandlung waren nur ca. 150 lebende Mikroorganismen im Material vorhanden. Eine Übertragung der Ödemkrankheit durch Injektion des Darminhaltes der mit Toxinen gespritzten und erkrankten Tiere auf gesunde ist nicht gelungen, was beweist, daß im Darm künstlich infizierter Schweine kein Toxin vorhanden ist und auch infolge Fehlens der beta-hämolytischen Keime nicht vorhanden sein kann.

Lemcke (43) isolierte aus verendeten ödemkranken Versuchsferkeln im Alter von 3 - 12 Wochen, unabhängig von dem Stadium der Erkrankung Kolikeime. Von 141 Stämmen zeigten 61 beta-Hämolyse und 16 davon erwiesen sich als mäuse- und ferkelpathogen. Bei intraperitonealer Verabreichung an Ferkel war die Todesziffer vom Alter der Versuchstiere abhängig. Die Letalität natürlich erkrankter Tiere konnte durch Verabreichung von Antiserum von 35 auf 9 % gesenkt werden.

Paschertz (47) untersuchte 100 gesunde Schlachtschweine und konnte aus dem Dickdarminhalt bei 40 %, aus dem Dünndarminhalt bei 25 % und aus den Mesenteriallymphknoten bei 12 % beta-hämolytische E.coli isolieren; aber nur bei 4 Tieren stellte er beta-hämolytische Kolistämme des Serotyps 0 139 : K 82 : H 1 fest. Die aus dem Material von ödemkranken verendeten Schweinen isolierten E.coli gehörten zu 74,4 % zum Serotyp 0 139 : K 82 : H 1. Die Konstanz der hämolytischen Eigenschaften des Serotyps konnte Paschertz (47) an 8 verschiedenen Stämmen in 30 Nährbodenpassagen nachweisen. Die orale Verabreichung von E.coli des Serotyps 0 139 bei gleichzeitiger Ernährung der Tiere mit DLG-Fertigfuttermehl sowie bei krasser Futterumstellung auf einseitige Kartoffelfütterung vermochte keine Ansiedlung der hämolytischen E.coli-Keime zu bewirken. Auch die 8 Tage lange Verfütterung einer mit Trypsin angedauten Bouillon an Ferkel führte trotz Futterumstellung zu keiner Intoxikation, obschon die Koliflora zu ca. 75 % aus den verfütterten Keimen bestand. 4 Tage nach der Verfütterung waren in der Regel in den Faeces keine hämolytischen Kolikeime mehr nachweisbar.

Zeller und Kielwein (66) konnten bei 7 typischen Ödemkrankheits-

fällen immer eine Dysbakterie nachweisen. Einige serologische Gruppen der Koli-keime sollen ihrer Meinung nach bis in die Gekröselymphknoten vordringen, wo sie bis zur Nekrobiose führende Prozesse mit eosinen Infiltrationen hervorrufen.

Hess und Suter (31) berichten über einen Fall der Ödemkrankheit, in dem sie hämolytische Kolibakterien ebenfalls aus den parenchymatösen Organen isoliert haben. Eine Bouillonkultur dieser Keime wurde an ein 12 Wochen altes Schwein in größeren Mengen verfüttert. Nach 48 Stunden bestand bereits die gesamte Darmflora des Versuchstieres aus den verfütterten beta-hämolytischen *E. coli*-Keimen. Die Verfütterung wurde noch 4 Tage lang fortgesetzt, ohne daß jedoch das Schwein die geringsten Anzeichen einer Erkrankung zeigte. Weiße Mäuse, denen geringe Mengen dieser Kolikulturen subkutan verabreicht wurden, starben binnen 3 Stunden. Wie man aus dem Schweineversuch ersehen kann, kann eine Dysbakterie nicht die alleinige Ursache der Ödemkrankheit sein.

Barrei und Binaghi (7) halten die Ödemkrankheit als eine vom Magen-Darmkanal ausgehende Autointoxikation. Ebenso nimmt Gregory (27) an, daß das die Krankheit auslösende Toxin von beta-hämolytischen Kolibakterien im Darm gebildet wird. In 5 verschiedenen Fällen gelang es ihm, beta-hämolytische koliforme Keime aus dem Darminhalt kranker Schweine zu isolieren, dagegen nur einmal von 14 Schweinen, die an anderen Krankheiten gestorben waren. Den zentrifugierten Überstand einer Bouillonkultur dieser Bakterien, dem eine Stunde vor dem Verimpfen eine nicht angegebene Menge Trypsin zugegeben worden war, erhielten zwei Schweine in Mengen von 10 bzw. 2 ml intraperitoneal verabreicht. Das Schwein, das 2 ccm erhalten hatte, zeigte sofort Mattigkeit und Dyspnoe; 10 Stunden später war das Tier tot. Die Sektion ergab eine Brust- und Bauchhöhlenwassersucht, Hyperämie der Lymphknoten, vollen Magen, leeren Darm und ein geringgradiges Ödem im Bereich des Pylorus. Das andere Versuchstier zeigte vorerst keinerlei Krankheitssymptome, verendete aber am 3. Tag. Der Sektionsbefund zeigte ein Ödem der Brustmuskulatur sowie der Magenwand. Pathogene Keime konnten in den Organen nicht ermittelt werden.

In weiteren Versuchen wurden Extrakte aus beta-hämolytischen Koli-Keimen wie folgt gewonnen: Die Koli-Keime wurden auf 2 %igem Agar mit 1 % Bacto-Tryptose oder auf Bacto-Dextrose-Proteose-Agar gezüchtet. Nach dem Abschwemmen wurden sie 12mal eingefroren und aufgetaut und nacher zentrifugiert. Von 30 gespritzten Schweinen zeigten 25 keine typischen Ödemkrank-

heits-Symptome; von 5 Tieren, die nach 3 - 22 Stunden verendeten, wurden bei 4 Ödeme der Magenwand beobachtet. Eine Injektion der Schweine mit Darmextrakt ödemkranker Tiere verursachte demgegenüber immer typische Ödemsymptome.

Gregory (26) stellte auch ein Antiserum gegen hämolytische Kolikeime und ein Anti-Darmextrakt-Serum her. Die Behandlung mit den Antisera vermochte im allgemeinen die toxische Wirkung des Darmextraktes bei Schweinen zu neutralisieren, wenn Serum und Extrakt vor der Injektion gemischt wurden. Wurde der Darmextrakt intravenös und das Serum intraperitoneal oder intramuskulär verabreicht, mußte man die Menge der Antisera steigern und lange vor der Darmextrakt-Verabreichung spritzen, um einen Schutz zu erhalten.

In Mäuseversuchen gelang es Gregory (26) nicht, mit zentrifugierten beta-hämolytischen Kolikulturen Symptome der Ödemkrankheit hervorzurufen. Alle Tiere blieben am Leben. Durch Einspritzung von Darmextrakten ödemkranker Schweine wurden dagegen Symptome erzielt, die denen der ödemkranken Schweine entsprechen. Die Antisera gegen hämolytische *E. coli*-Keime waren im allgemeinen wirksam, um die Darmextrakte zu neutralisieren. Die Mäuse erhielten auch einen beträchtlichen Schutz gegen die Wirkung des Darmextraktes durch Immunisierung mit Extrakten von hämolytischen *E. coli*-Keimen.

Bouckaert, Oyaert und Sierens (13) berichten auch über eine Herstellung der Kolitoxine, indem sie die Keime durch wiederholtes Einfrieren und Wiederauftauen oder durch Ultraschall abtöteten. Wenige Minuten nach der intravenösen Einspritzung des so gewonnenen Toxins zeigten die Tiere Muskelschwäche, unsicheren Gang, beschleunigte und mühsame Atmung. Tiere, die länger als 24 Stunden erkrankt und dann eingegangen waren, zeigten bei der Sektion die für Ödemkrankheit typischen Befunde.

Dahme (18) ist ebenfalls der Meinung, daß die Ödemkrankheit durch eine bakterielle Intoxikation vom Magen-Darmkanal zustande kommt, und daß das Krankheitsgeschehen deshalb als eine Enterotoxämie betrachtet werden muß. Toxische Koliformen mit und auch ohne Hämolyse stehen seiner Meinung nach im Mittelpunkt des Geschehens die krankheitsauslösende Wirkung kommt aber erst einer Reihe von prädisponierenden Momenten zu. Diese sieht er in fehlerhafter Fütterung, wobei das Mißverhältnis von Eiweiß und Kohlehydraten besonders erwähnt wird. Züchterische Überspitzungen und konstitutionelle Labilität zieht er auch in Betracht.

Verschiedene andere Autoren stimmen ihm zu, daß der Fütterung der Schweine im Krankheitsgeschehen eine große Bedeutung zukommt. So sehen Shofield und Schröder (58) die Ursache für die zunehmende Verbreitung der Ödemkrankheit in der vermehrten Verwendung von Futterkonzentraten, welche dem Kraftfutter zugesetzt werden.

Barr (6) berichtet, daß die von ihm beobachteten ödemkranken Schweine während der Fütterungszeiten in kurzer Zeit zu große Mengen Futter mit sehr viel Wasser aufnahmen und daß das Futter der Tiere nicht genügend Eiweiß enthielt. Nach Blount's (11) Erfahrungen erkrankten vor allem Schweine, die ausschließlich mit Trockenfutter gefüttert wurden und ihren Wasserbedarf aus Selbsttränken deckten. Hudson (34) und Quin (48) halten eine zu schroffe Futterumstellung, besonders zu frühes Einsetzen der Mastfütterung der Absatzferkel für den Ausbruch der Ödemkrankheit verantwortlich. Nach Shanks (54) und Anthony (2) ist die Ödemkrankheit als Folge von Verdauungsstörungen anzusehen. Die Verfasser berichten, daß besonders kleine anämische Ferkel, die zu früh auf Mastfutter umgestellt wurden, von der Erkrankung betroffen waren. Bei der Suche nach der Rolle der Futterumstellung auf die Ätiologie der Erkrankung kam Shanks (54) jedoch zum paradoxen Ergebnis, daß die Ferkel, die sofort nach dem Absetzen auf Mastfutter umgestellt wurden, nicht erkrankten, während zur gleichen Zeit normal gefütterte Institutsschweine Symptome der Ödemkrankheit zeigten.

Janowski, Truszczyński, Kurek (36), Kolby, Cunka, Lindley, Kordy und Eusinger (17) schreiben dem Vitamin B-Mangel eine große Bedeutung zu. Auch Glässer (25) schildert eine sporadisch auftretende, akute, anscheinend nicht infektiöse, oft rasch tödlich verlaufende Krankheit, die durch das Auftreten von Ödemen in der Unterhaut, in der Submukosa des Magens und der Niere gekennzeichnet ist. Keine Erreger konnten nachgewiesen werden. Der Verfasser vermutet als Ursache zu wasserreiche Ernährung, Fehlen von ausreichend Eiweiß und Vitamin, vor allem B-Vitamin, weil die Krankheitsfälle vielfach Ähnlichkeit mit Beri-beri zeigten.

Noch verschiedene andere Momente werden als für die Ödemkrankheit prädisponierend angesehen. Baier und Schätz (4) sind z. B. der Meinung, daß die Ödemkrankheit als eine thyreogene Erkrankung zu betrachten ist, die vorwiegend in der Absetzungszeit auftritt. Hagen (28) macht Stoffwechselstörungen für den Befall mit Ödemkrankheit verantwortlich.

Glättli (24) hält die Ödemkrankheit für eine Allergie. Seiner Ansicht nach

sollen die Allergene in ungekochtem Mischfutter enthalten sein. In Betracht kommen Alkaloide, das Avenin im Hafer oder auch Schimmelpilze. Der Verfasser behauptet mit Antiallergetika gute Erfolge zu haben. Auch der unhygienischen Haltung der Schweine schreibt er eine große Bedeutung bei der Entstehung der Ödemkrankheit zu. Feuchte, muffige, schlecht belüftete Ställe, Zementbuchten, kalte unisolierte Mauern, scheinen zu der Krankheit zu prädisponieren. Weiterhin vermutet er, daß auch Darmparasiten bzw. ihre metabolischen Produkte ursächlich beteiligt sein könnten.

Auch Börger (14) fand bei einigen erkrankten Schweinen Askariden in verschiedenen Mengen. Luke, Gordon (45) und Köhler (40) messen diesem Befund eine Bedeutung für die Pathogenese der Ödemkrankheit bei. Shanks (54) berichtet ebenfalls, daß er die Ödemkrankheit nie bei Schweinen auftreten sah, die einer Wurmkur unterzogen gewesen waren. Quin (48) hingegen stellte ein gehäuftes Auftreten der Ödemkrankheit nach Wurmkuren, Kastration oder Vakzination fest.

Einige Verfasser halten Vibrionen, die im Darm vorkommen, als ein prädisponierendes Moment bei der Ödemkrankheit. Nach Erdös, Hirt und Szabo (19) sind Vibrionen, die regelmäßig von der Darmwand und in einem Fall auch aus den Mesenteriallymphknoten ödemkranker Schweine isoliert werden konnten, als Krankheitserreger anzusehen. Als auslösende Faktoren, vor allem bei Absatzferkeln, sehen diese Autoren fehlerhafte Fütterung und schlechte Stallverhältnisse an.

Schmid (56) vertritt die Meinung, daß die Ödemkrankheit, infektiöse Gastroenteritis, der chronische Durchfall und das Ferkelkzem im Vibrionenbefall eine gemeinsame Ursache haben. Diese Hypothese begründet er mit Untersuchungen von Ballmoos (5), der in 336 von 438 Fällen Schweine-dysenterie Vibrionen im Darm der Tiere nachweisen konnte. Noch andere Ansichten werden bezüglich der Pathogenese der Ödemkrankheit laut. Anämie ist nach Schmid (56) eher als Folge denn als Ursache der Ödemkrankheit anzusehen. Bosold (12) vermutet den Grund für die geringen Therapiechancen in der offenbar rasch fortschreitenden nekrobiotischen Darmwand- und Darmlymphknotenschädigung. Sie hält die Ödemkrankheit des Schweines für eine echte Enterotoxämie. Die Genese der Ödeme beruht ihrer Meinung nach auf einer primären toxischen Gefäßwandschädigung, ohne daß es zu echten Entzündungssymptomen kommt. Nach Rupp (51) entstehen die Ödeme durch eine erhöhte Gefäßwandpermeabilität, der wiederum eine C-Hypovitaminose zugrunde liegt. Der Verfasser definiert die Ödemkrankheit als Skorbut

des Schweines. Seine Behauptungen, daß die Ödemkrankheit Tiere sämtlicher Rassen befallte und daß Erbfaktoren ausgeschlossen werden konnten, fanden bis jetzt keinen Widerspruch.

F. Therapie der Ödemkrankheit

Nun möchte ich noch einige Therapieversuche der Ödemkrankheit anführen:

Bareil und Binaghi (7) empfehlen salinische Abführmittel, Einläufe und kalte Bäder.

Beer (9), der die Ödemkrankheit als eine durch bestimmte serologisch gut abgrenzbare und für Schweine pathogene Kolistämme hervorgerufene Krankheit und doch keine Seuche hält, von der in der Regel nur eine Altersgruppe betroffen wird, empfiehlt folgende Therapie: am 1. Tag 0,5 - 0,8 g Chloramphenicol in Wasser gelöst und mit einer Sonde verabreicht; am darauffolgenden Tag sollen die Tiere in gleicher Weise mit 0,5 - 1,0 g Streptomycin und mit Mitteln zur Kompensierung der unspezifischen Stressfaktoren behandelt werden.

Glättli (24) berichtet über eine erfolgreiche Behandlung der ödemkranken Schweine mit dem Antiallergikum Antistin, das er je nach dem Gewicht der behandelten Tiere in Dosen von 5 - 20 ccm subkutan verabfolgte. Lag Fieber und Pulsvermehrung vor, kombinierte er die Antistinbehandlung mit Injektionen eines Antibiotikums und eines Sulfonamids. In schweren Fällen wurde peroral 250 mg Aureomycin in Kapseln verabreicht. Auch Austvoll (3) sah gelegentlich Erfolge bei per os-Verabreichung von Antibiotika. Außerdem behandelte er jedes Tier parenteral mit 100 mg Vitamin B.

Flückiger (22) gelang es bei sofortiger intramuskulärer Behandlung der an Ödemkrankheit akut erkrankten Ferkeln mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid in einer Dosis von 50 - 75 mg die Sterblichkeit erheblich zu senken. Bei Verabreichung des Medikamentes an Tiere mit bereits ausgeprägten Symptomen konnte er nicht nur keine Besserung des Gesundheitszustandes bewirken, es verendeten im Gegenteil sämtliche der behandelten Ferkel.

Gregory (27) gelang es bei 5 Ausbrüchen der Ödemkrankheit mit Sulfathiazol-Natrium im Trinkwasser weitere Todesfälle zu verhüten.

Bronsch (15) versuchte die Therapie mit adrenocorticotropem Hormon,

Prednisolon, in einer Dosis von 10 - 50 mg sowie mit Vitamin A⁺ und D₃-Stößen. Fälle, die vom Fieber begleitet waren, behandelte er mit Breitspektrum-Antibiotika bei 2-tägigem Wasser- und Nahrungsentzug und konnte dabei in 91 % Erfolge verzeichnen.

Stojanov, Kostakov, Genev, Enčev und Ognjanov (59) konnten mit Biomycin-Hydrocortisontherapie auch bei schweren Formen der Ödemkrankheit mit paralytischen Erscheinungen Heilerfolge erreichen.

Die Literaturübersicht zeigt uns also, daß die langjährigen und zahlreichen Untersuchungen noch keine befriedigende Klärung der Pathogenese der Ödemkrankheit ergeben haben. Viele Momente weisen jedoch darauf hin, daß es sich bei dieser Erkrankung um eine Enterotoxämie handelt, bei der hämolytische E. coli-Stämme ursächlich beteiligt sind. Das Mißverhältnis in der Eiweiß-Kohlenhydrat-Fütterung sowie andere die Resistenz der Tiere schwächende Faktoren werden als auslösendes Moment angenommen.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A. Material und Methodik

Da es den amerikanischen Autoren gelungen ist, aus beta-hämolytischen Koli keimen Extrakte herzustellen, die die Syndrome der Ödemkrankheit bei Mäusen und Schweinen hervorrufen, unternahm ich vorerst die Herstellung der Koliextrakte nach ihren Angaben.

Drei Stämme wurden für diese Zwecke verwendet, einer, der aus Faeces eines an Ödemkrankheit verendeten Ferkels herausgezüchtet wurde, erhielten wir aus dem Istituto Zooprofilattico in Perugia/Italien, die zwei übrigen isolierte ich aus dem Dünndarminhalt zweier verendeter ödemkranker Ferkel.

Die Isolierung der Stämme ging wie folgt vor sich: Das eingesandte Material (Darminhalt und Mesenteriallymphknoten) wurden auf Blutagarplatten ausgestrichen und nach 24-stündiger Bebrütung eine einzelne hämolytische Kolonie auf die Gassnerplatte gebracht. Wenn es sich hier erwiesen hatte, daß es sich um eine Koli kolonie handelt, wurde durch Schnellagglutination die Zugehörigkeit zum Serotyp festgestellt und bei positiver Reaktion mit dem spezifischen Serum 0 139 : K 82 : H 1 die Reinkultur auf Schrägagar überimpft. Die Aufbewahrung der Keime erfolgte im Kühlschrank bei + 1 bis + 4° C. Alle 3 Stämme wurden durch Schnell- sowie Langsamagglutination getestet und erwiesen sich als zum Typ 0 139 : K 82 : H 1 zugehörig. Die Schnellagglutination wurde wie folgt durchgeführt:

Mit einer ausgeglühten Öse wurden einzelne Kolonien vom Nährboden auf einen Objektträger gebracht und mit einem Tropfen typenspezifischen Serums vermischt. Der Objektträger wurde mehrmals geschüttelt und die Agglutination makroskopisch und wenn nötig auch mikroskopisch bewertet. Das verwendete 0 139 : K 82 : H 1 Serum wurde im Jahre 1959 nach Richtlinien von Kauffmann (37) im Tierhygiene Institut München hergestellt.

Zur Durchführung der Langsamagglutination wurde erst ein Antigen gewonnen. Zu diesem Zweck wurde die Koli kultur auf Schrägagar überimpft, 24 Stunden bei 37° C bebrütet und mit 2,5 ccm steriler physiologischer NaCl-Lösung abgeschwemmt. Das auf diese Weise gewonnene lebende Antigen wurde in 2 sterile Reagenzgläser gleichmäßig verteilt. Anschließend wurde der eine Teil zum Zwecke der Zerstörung des K-Antigens und Aufhebung der 0-Inagglutinabilität 2 1/2 Stunden auf 100° C erhitzt. Nun wur-

den Serumverdünnungen angesetzt und zwar für die 0-Titerbestimmung in den Verdünnungen 1:200 bis 1:3 200 und für die K-Titerbestimmung von 1:200 bis 1:1 600. Jeder Verdünnung wurde 1 Tropfen Antigen zugesetzt und zwar abgetötetes Antigen zur 0-Titerbestimmung und lebendes zur K-Titerbestimmung. Der 0-Titer wurde nach 24-stündigem Aufenthalt im Wasserbad bei 56° C, der K-Titer nach 24-stündigem Aufenthalt im Brutschrank bei 37° C abgelesen.

Zum Zwecke der Extrakterstellung wurden die Keime unter sterilen Kautelien auf die jeweiligen Nährböden, die bei den eigenen Untersuchungen näher beschrieben werden, gebracht. Anschließend bebrütete ich das beimpfte Material bei 38° C im Brutschrank. Zur Abtötung der Koli-keime zwecks Freimachung des Endotoxins verwendete ich den Homogenisator, das Einfrierungsverfahren, eine hypertonische Abschwemmungsflüssigkeit, Ultraschall und Bestrahlung mit der UV-Lampe.

Bei der Herstellung des Extraktes lag mir daran, möglichst wenig lebende Koli-keime im Material zu haben, um eine Koliseptikämie der Versuchstiere zu vermeiden. Die in dem hergestellten Material befindlichen lebenden Keime wurden 24 Stunden vor der Verabreichung an die Schweine ausgezählt. Zur Zählung derselben wurde 1 ccm des Extraktes mit 9 ccm steriler physiologischer NaCl-Lösung verdünnt, davon je 0,5 ccm auf einer Gassner- und einer Blutagarplatte ausgespatelt und die Zahl der auf beiden Platten gewachsenen Keime mit 10 multipliziert, um die Anzahl der in 1 ccm des Extraktes befindlichen Keime zu erhalten.

Die Zahl der lebenden Keime in dem an die Versuchstiere verabreichten, frisch hergestellten Koli-Extrakt lag in der Regel zwischen 90 und 200 pro ccm. Überschreitungen dieser Zahl nach oben und unten werden bei den einzelnen Versuchen erwähnt. Wurde der Extrakt 3 bis 15 Wochen in der Tiefkühltruhe aufbewahrt, so sank die Zahl der lebenden Keime praktisch bis auf Null.

Der ebenfalls zur Injektion an Versuchstiere verwendete Darminhalt ödemkranker Schweine wurde mit den Fingern ausgepreßt, mit 70 ccm physiologischer NaCl-Lösung verdünnt und für 24 Stunden in die Tiefkühltruhe bei -20° C gestellt. Nach dem Auftauen wurde das Material bei 2 800 U/Min. 1 1/2 Stunden lang zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit dem Schwein verabreicht.

Die Koli-Extrakte und den Darmextrakt bewahrte ich in der Tiefkühltruhe bei -20° C auf.

Die gewonnenen Koli-Extrakte injizierte ich zur Orientierung an Mäuse intraperitoneal und intravenös. Bei den verendeten Tieren untersuchte ich pathologisch-anatomisch die eingetretenen Veränderungen und prüfte den Keimgehalt der parenchymatösen Organe wie den des Darminhaltes bakteriologisch auf Gassner- und Blutagarplatten.

Weiterhin wurde ein Extrakt aus Koli-Keimen und der Darmextrakt intravenös und intraperitoneal an Schweine verabreicht. Als Versuchstiere wurden 12 Schweine aus einem gesunden Bestand angekauft, die bei der Ankunft ein Gewicht von 30 - 35 kg hatten. Um evtl. Auswirkungen hinsichtlich der Bestand- und Futterumstellung (laut Literatur sind dies prädisponierende Momente der Ödemkrankheit) auszuschließen, wurde mit dem Versuchsbeginn 10 Tage lang gewartet. 4 Tage vor dem Versuch wurde allen Schweinen täglich die Rektaltemperatur gemessen und als durchaus in normalen Grenzen liegend befunden. Die Schweine wurden während des ganzen Versuches mit Fertigfuttermehl ernährt und konnten beliebig viel Wasser aus Selbsttränken aufnehmen.

B. Die Herstellung von Extrakten aus beta-hämolytischen Koli-Keimen

Bei der Herstellung der Extrakte aus beta-hämolytischen Koli-Keimen des Serotyps 0 139 : K 82 : H 1 versuchte ich vor allem die Zellen der Keime zu zerstören, um einerseits die Endotoxine freizumachen und andererseits sowenig wie möglich lebende Keime an die Versuchstiere zu verabfolgen.

Bei der Züchtung der beta-hämolytischen Koli-Keime verwendete ich verschiedene Nährböden, um den Einfluß des Substrates auf die Toxinbildung zu prüfen.

Im ersten Versuch wurde ein fester Nährboden zur Züchtung der Keime herangezogen, um den Einfluß der Tryptose auf die Toxinbildung der Keime zu untersuchen. Außerdem sollte bei der Extrakterstellung das Einfrierungs- und Auftauungsverfahren nach der Methode der amerikanischen Autoren (Erskine, Sojka und Lloyd, 21) herangezogen werden.

Extrakt A.:

Bacto-Tryptose-Agar (Difko) wurde in 3 Roux-Flaschen mit 1,5 ml einer 24-stündigen Bouillonkultur beimpft, bei 37° C 72 Stunden lang bebrütet und der Bakterienrasen mit je 10 ccm physiologischer NaCl-Lösung pro Fla-

sche abgeschwemmt. Die Bakteriensuspension wurde in 10 ccm-Zentrifugenröhrchen je 3 ccm abgefüllt und 10mal wie oben beschrieben eingefroren und aufgetaut. Nach diesem Verfahren wurde das Material bei 3 000 U/Min, 1 1/2 Stunden lang zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit abgegossen. Die mit der überstehenden Flüssigkeit beimpfte Blutplatte war dicht mit hämolytischen Kolikeimen bewachsen.

Die Wirkung des so hergestellten Extraktes wurde an Mäusen geprüft: 6 Tiere wurden mit je 0,25 ccm intraperitoneal und intravenös injiziert. Intravenös gespritzte Mäuse starben nach 40 Stunden. Die anschließend gemachte pathologisch-anatomische Untersuchung ergab Dünndarmentzündung, Lebervergrößerung und Bauchwassersucht. Bakteriologisch konnten hämolytische E.coli-Keime in allen Organen nachgewiesen werden. Mäuse, denen die gleiche Menge des Extraktes intraperitoneal verabreicht worden ist, waren 2 Tage lang apathisch, erholten sich aber wieder.

Um nachzuprüfen, ob die Toxingewinnung durch die Beschaffenheit des verwendeten Nährbodens und die Länge der Bebrütungszeit beeinflusst wird, wurden in dem nachfolgenden Versuch Gelatine-Nährböden zur Züchtung der Kolikeime verwendet.

Extrakt B.:

10 Gelatineplatten wurden mit einer 24-stündigen Kolibouillon beimpft und 6 Tage lang bei Zimmertemperatur gehalten. Jede Platte wurde nachher mit je 2 ccm Aqua bidest. abgeschwemmt und die Keimsuspension 10mal bei -34°C eingefroren und innerhalb von 1 1/2 Min, bei $+32$ bis $+36^{\circ}\text{C}$ im Wasserbad wieder aufgetaut. Nach 1- und 2-stündigem Zentrifugieren bei 3 000 U/Min, beimpfte ich eine Gassnerplatte mit der überstehenden Flüssigkeit. Nach 24 Stunden war die Platte dicht mit Keimen bewachsen.

Von 8 mit je 0,25 ccm dieses Extraktes intravenös und intraperitoneal gespritzten Mäusen sind nach 40 Stunden 6 Tiere eingegangen, und zwar 4 der intravenös und 2 der intraperitoneal infizierten Tiere. Der pathologisch-anatomische Befund ergab bei den meisten Tieren Magen- und Darmentzündung, auch wurde Bauchwassersucht gefunden. Bakteriologisch wurden in den Organen aller Tiere hämolytische E.coli nachgewiesen.

Im nächsten Versuch sollte durch Homogenisation der Bakteriensuspension versucht werden, die Bakterienzellen zu zerstören, um festzustellen, ob auf diese Weise das Freiwerden des Endotoxins bewirkt werden kann.

Extrakt C.:

Bacto-Tryptose-Agar (Difko) wurde in 2 Roux-Flaschen mit je 1,5 ml einer 24-stündigen Bouillonkultur beimpft und 72 Stunden lang bebrütet, daraufhin die Kultur mit 15 ccm physiologischer NaCl-Lösung pro Flasche abgeschwemmt. Die so gewonnene Bakteriensuspension wurde im Homogenisator 2 1/2 Min. lang bei 4 000 U/Min. mit Glasperlen homogenisiert. Der nach Gram gefärbte Ausstrich zeigte viele polymorphe Formen der Bakterien und auch die Färbbarkeit der einzelnen Zellen differierte stark. Die beimpften Blut- und Gassnerplatten waren am nächsten Morgen nach der Bebrütung gewachsen.

Die homogenisierte Flüssigkeit wurde anschließend bei 20 000 U/Min. 15 Min. lang zentrifugiert. Die von der überstehenden Flüssigkeit beimpften Blutagarplatten zeigten 18 hämolytische Kolikolonien.

Die mit dem Extrakt C intraperitoneal und intravenös in den schon vorher verwendeten Dosen gespritzten 6 Mäuse saßen zusammengekauert im Gefäß und verweigerten das Futter. Eine intraperitoneal injizierte Maus ging nach 70 Stunden ein. Der Sektionsbefund ergab Dünndarmentzündung, subkutane Ödeme und Bauchwassersucht. Bakteriologisch wurden in allen parenchymatösen Organen hämolytische Kolikeime gefunden.

Anschließend versuchte ich durch Änderung der osmotischen Verhältnisse der Abschwemmungsflüssigkeit die Zerstörung der Kolikeime und dadurch das Freiwerden des Endotoxins zu erreichen.

Extrakt D.:

Hierfür habe ich den Bodensatz des Extraktes C, der bis zu 40 % lebender Kolikeime enthielt, mit Aqua bidest. aufgeschwemmt, je 3 ccm der Suspension 10mal bei -32 bis -33° C eingefroren und wieder im Wasserbad bei +36 bis +38° C aufgetaut. Die Einfrierungsdauer wurde mit 1 Minute festgelegt, das Auftauen dauerte 75 - 90 Sekunden. Nachher wurde das Material bei 3 000 U/Min. 1 1/2 Stunden lang zentrifugiert. Die mit der überstehenden Flüssigkeit beimpften Gassnerplatten zeigten einzelne Kolikolonien.

3 Mäuse, denen der auf diese Weise hergestellte Extrakt je 0,25 ccm intravenös verabreicht wurde, verendeten nach 24 Stunden. Pathologisch-anatomisch wurde eine Dünndarmentzündung festgestellt; bakteriologisch in den Nieren, sowie im Dick- und Dünndarm hämolytische E. coli-Keime nachgewiesen. Intraperitoneal injizierte Mäuse erholten sich alle.

Nachdem in der Literatur bereits die Herstellung von Extrakten beschrieben worden ist, mit denen es gelungen war, bei Schweinen Symptome der Ödemkrankheit hervorzurufen, wandte ich bei meinen weiteren Versuchen diese Methode an.

Extrakt E.:

Als Nährboden wurde wie von Erskine, Sojka und Lloyd (21) ein 0,1 %iger Glukose-Agar in 3 Roux-Flaschen verwendet und mit je 1,5 ccm einer 6 Stunden alten Bouillonkultur beimpft. Ich bebrütete den Nährboden im Gegensatz zu den amerikanischen Autoren nur 24 Stunden und schwemmte dann die gewachsenen Keime mit 10 ccm steriler physiologischer NaCl-Lösung pro Flasche ab. Darauf wurde das Material 10mal eingefroren und aufgetaut. Das Einfrieren dauerte bei einer Temperatur von -36 bis -38°C ca. 1 Minute, das Auftauen im Wasserbad bei einer Temperatur von $+30$ bis $+34^{\circ}\text{C}$ 1 - 1 1/2 Min. Anschließend wurde die aufgetaute Bakteriensuspension 30 Min. lang bei 12 000 U/Min. zentrifugiert. Die nach dem Zentrifugieren mit der überstehenden Flüssigkeit beimpften Blutagar- und Gassnerplatten zeigten das Wachstum einzelner Kolikolonien.

6 Versuchsmäuse, denen 0,25 ccm des Toxins intravenös und intraperitoneal verabreicht wurden, machten sofort einen angegriffenen Eindruck. Ihr Fell war gestäubt und am nächsten Morgen waren alle intravenös-injizierten Tiere tot. Die intraperitoneal-gespritzten Mäuse sind nach 30 Stunden unter Krämpfen eingegangen. Pathologisch-anatomischer Befund: Leberschwellung, Bauchwassersucht, subkutanes Ödem. Bakteriologisch wurden aus Dünn- und Dickdarm hämolytische Kolikeime herausgezüchtet, die sich aber nicht zum Serotyp 0 139 : K 82 : H 1 zugehörig erwiesen. In den Organen wurden keine Keime nachgewiesen.

Um festzustellen, ob sich flüssige Nährböden zur Herstellung von Toxinen eignen, verwendete ich im folgenden Versuch Dextrose-Bouillon als Nährsubstrat.

Extrakt F.:

Ein Kölbchen mit 100 ccm einer 1 %igen Dextrose-Bouillon wurde mit den hämolytischen Kolikeimen beimpft und 3 Tage lang bebrütet. Nachher wurde die Bakterienkultur 10mal bei -32°C eingefroren und im Wasserbad bei $+38$ bis $+42^{\circ}\text{C}$ wieder aufgetaut. Das Einfrieren dauerte 4 Min., um die Zahl der

zerstörten Bakterien zu vergrößern. Zum Auftauen benötigte ich jeweils ca. 1 1/2 Min. Der nach solcher Behandlung nach Gram gefärbte Ausstrich zeigte, daß die Kolikeime morphologisch durch das Einfrieren und Auftauen nicht verändert wurden. Nach dem 15 Min. langen Zentrifugieren des Materials bei 20 000 U/Min. wurde eine Gassner und Blutagarplatte mit der überstehenden Flüssigkeit beimpft. Diese blieb steril.

8 Mäusen, denen je 0,25 ccm des Toxins intravenös oder intraperitoneal verabreicht wurden, waren 2 Tage lang apathisch; sie erholten sich jedoch alle.

Im folgenden Versuch wollte ich nachprüfen, ob ein Einfrieren und Auftauen einer flüssigen Kolikultur, die zuerst homogenisiert wurde, das Freiwerden der Kolitoxine bewirken kann.

Extrakt G.:

Die beimpfte 1 %ige Dextrose-Bouillon wurde nach 24-stündiger Bebrütung homogenisiert und anschließend 10mal eingefroren und wieder aufgetaut. Es gelang mir jedoch nicht, auf diese Weise ein wirksames Toxin herzustellen, denn 2 Mäuse, die 0,25 ccm des Materials intraperitoneal oder intravenös injiziert bekamen, machten zwar 10 Stunden lang einen müden und apathischen Eindruck, erholten sich aber alle wieder.

Die Abtötung der Kolikeime durch eine 4-stündige Bestrahlung mit der UV-Lampe aus einer Entfernung von 7 cm ist nicht gelungen. Die beimpften Gassner und Blutplatten waren nach wie vor dem Verfahren dicht bewachsen. Auch 10 Minuten bis 3 Stunden lang mit dem Siemens-Ultraschallgerät "Sonostat" beschallte Kolikulturen zeigten in den nach Gram gefärbten Ausstrichen keine morphologischen Veränderungen. Die mit den behandelten Kulturen beimpften Platten waren ebenfalls dicht bewachsen.

Zusammenfassend ergibt sich aus meinen Versuchen, die den Zweck hatten, aus beta-hämolytischen Kolikeimen des Serotyps 0 139 : K 82 : H 1 wirksame Extrakte herzustellen und mit denselben bei Versuchstieren Syndrome der Ödemkrankheit hervorzurufen, daß nur mit Extrakt E dieses Ziel erreicht werden konnte. Wie die nachfolgende Zusammenstellung der Mäuseversuche in der Tabelle 1 ergibt, gingen nach Verabreichung dieses Toxins alle injizierten Mäuse nach 24 - 30 Stunden ein und pathologisch-anatomisch konnte ich Leberschwellung und ein subkutanen Ödem feststellen. Die Organe der Tiere blieben steril, was beweist, daß sie an keiner Koliseptikämie verendet sind, was bei den übrigen Extrakten der Fall war. Diesen Extrakt E verwendete ich auch in den folgenden Versuchen mit Schweinen.

Tabelle 1: Ergebnisse der Versuche an mit verschiedenen Extrakten gespritzten Mäusen

Bezeichnung d. Extraktes	Zahl der injizierten Tiere		eingegangenen		Path.-anatom. Bakteriologisch nachgewiesene Ödeme bei den eingegangenen Tieren			Bakteriologischer Befund
	i. v.	i. p.	i. v.	i. p.	eingegangenen Tieren			
					i. v.	i. p.		
A	3	3	3	-	-	-	E. coli haem. in allen Organen	
B	4	4	4	2	-	-	E. coli haem. in allen Organen	
C	3	3	-	1	-	1	E. coli haem. in allen Organen	
D	3	3	3	-	-	-	E. coli haem. in Nieren, Dünn- und Dickdarm	
E	3	3	3	3	3	3	Organe steril	
F	4	4	-	-	-	-	-	
G	4	4	-	-	-	-	-	

C. Versuche an Schweinen

Versuch I

In Anlehnung an die in der Literatur beschriebenen Methoden (Timoney, Börger u. a.) versuchte ich durch Verabreichung von Darmextrakt eines an Ödemkrankheit eingegangenen Ferkels die Ödemkrankheits-Symptome auszulösen.

Dem 31,5 kg schweren Versuchsschwein wurden 8 ccm der überstehenden Flüssigkeit des zentrifugierten Darmextraktes, dessen Herstellung in der Methodik genau angegeben ist, intravenös gespritzt. Das Material wurde nach 4-monatiger Aufbewahrung in der Tiefkühltruhe 30 Minuten lang bei 13 000 U/Min. zentrifugiert. Die zur Verabreichung gelangte überstehende Flüssigkeit enthielt ca. 10 lebende Keime pro ccm.

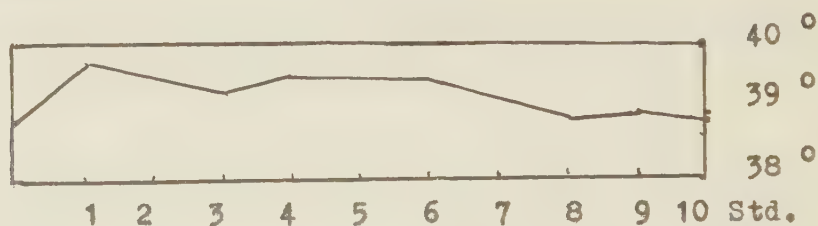
30 Minuten nach der intravenösen Einspritzung lag das Schwein apathisch in der Bucht und rührte sich auch eine Stunde später bei der Temperaturmessung nicht. Nach weiteren 4 Stunden trank es reichlich und fraß wieder, wenn auch sichtlich lustlos und war 8 Stunden nach der Verabreichung des Extraktes wieder lebhaft. Sein Kot hatte eine normale Konsistenz. 25 Stunden nach der Applikation fraß das Tier wieder mit normalem Appetit. Am Morgen des 3. Tages wurde es stehend vorgefunden und war vollkommen munter.

Es gelang mir also nicht, mit Darmextrakt eines ödemkranken Tieres Symptome der Ödemkrankheit hervorzurufen. Meiner Ansicht nach kann der Grund für die Unwirksamkeit des Toxins in der 4-monatig langen Lagerung in der Tiefkühltruhe bei -20°C zu suchen sein.

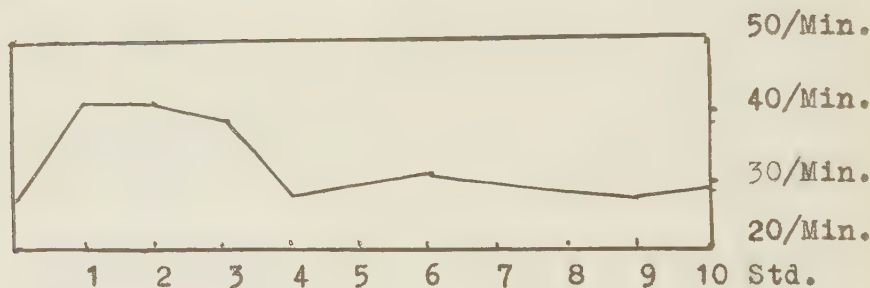
Aus den folgenden Kurven Nr. 1 sind die Atmungs- und Pulsfrequenz sowie die Temperatur des Versuchstieres in den ersten 10 Stunden nach der Einspritzung zu sehen. Die Rektaltemperatur des Schweines zeigte von der 2. bis 6. Stunde nach der Injektion einen Anstieg bis $39,7^{\circ}\text{C}$, dementsprechend verhielt sich auch die Puls- und Atemfrequenz, die vor allem in den ersten beiden Stunden die höchsten Werte aufwies und nach 6 - 7 Stunden wieder zur Norm zurückkehrte.

Diagramm Nr. 1: Temperatur, Atmungs- und Pulsfrequenz des mit Darmextrakt gespritzten Schweines (Versuch I)

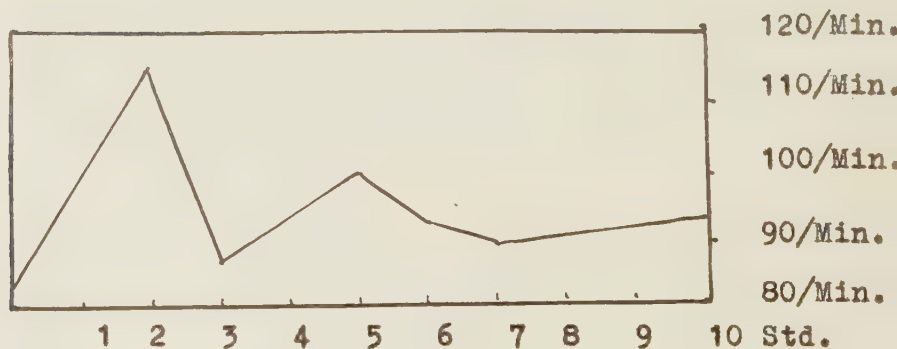
Temperatur



Atmung



Puls



In den folgenden Versuchen II - IV arbeitete ich mit dem bei Mäusen sich bereits als wirksam erwiesenen Extrakt E des beta-hämolytischen Kolistammes 0 139 : K 82 : H 1, mit dem ich bei Schweinen ebenfalls Symptome der Ödemkrankheit auszulösen hoffte.

Versuch II

Zunächst sollte in einem Vorversuch geklärt werden, welche Toxindosen in bezug auf das Gewicht der Schweine von den Tieren vertragen werden können, ohne ihr Leben zu gefährden.

Einem 33 kg schweren Schwein (1) wurden zu diesem Zweck 7 ccm und einem anderen gleichschweren Tier (2) 8 ccm des Extraktes intravenös verabreicht, dessen Zahl an lebenden Keimen durch die 25 Tage lange Aufbewahrung in der Tiefkühltruhe bei -20°C auf 12 pro ccm gesunken war.

45 Minuten nach der Verabreichung lagen beide Tiere anathisch in der Bucht. Nach einer weiteren Stunde nahm Schwein 1 eine blau-rote Färbung an. Beide Tiere zeigten Symptome der Dyspnoe sowie geburtswehen-ähnliche Krämpfe und jammerten hörbar. Auch setzten sie, wenn auch in sehr kleinen Mengen, den Kot oft ab. Beide Schweine lagen bewegungslos, auch wenn die Bucht betreten wurde: 6 Stunden nach der Einspritzung standen sie auf, tranken auffallend viel und legten sich gleich wieder hin. Am nächsten Morgen wurden die Schweine liegend vorgefunden und Tränenfluß festgestellt, der 10 Stunden dauerte. Bei der Temperaturmessung 27 Stunden nach Versuchsbeginn standen die Tiere wieder auf, machten einen lebhaften Eindruck und kurze Zeit später war die Kotkonsistenz im Bereich des Normalen. Am 3. Tag morgens hatte Schwein 2 ein wenig gefressen und beide Tiere reichlich getrunken. Am Nachmittag fraß auch Schwein 1. Am darauffolgenden Tag waren beide Tiere völlig erholt. Der durch die Verabreichung des Koli-Extraktes und die darauffolgende Erkrankung erfolgte Gewichtsverlust betrug je 1 kg.

Aus diesem Versuch geht hervor, daß die Verabreichung von 7 - 8 ccm des Kolitoxins an ca. 33 kg schwere Schweine die Tiere zwar angreift, jedoch von ihnen vertragen wird. Nach 3 Tagen waren beide Versuchstiere gesund.

Versuch III

In einem weiteren Versuch sollte geprüft werden, ob der aus den beta-hämolytischen Koli-Keimen hergestellte Extrakt E wirklich am genug sei, um in dem Ge-

wicht entsprechenden Dosen intravenös verabreicht Symptome der Ödemkrankheit bei Schweinen hervorzurufen.

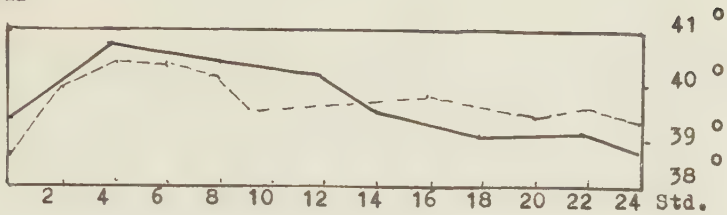
Einem 43,5 kg schweren Schwein (1) wurden 11 ccm und einem 48 kg schweren Tier (2) 13 ccm des Extraktes E intravenös verabfolgt. Nach wenigen Minuten trat bei beiden Tieren Dyspnoe ein, sie erbrachen und legten sich nieder. 1 1/2 Stunden nach der Verabreichung hatten sie starke Krämpfe, die eine knappe Stunde dauerten. Anschließend wurden Bauch, Hals, Ohrlapfen und bei Schwein 1 auch der Schwanz blaurot. Tier 2 bekam Durchfall. Nach 3 Stunden versuchte ich die Schweine zum Aufstehen zu bewegen. Sie erhoben sich, machten schwankend einige Schritte und legten sich wieder hin. Nach einer weiteren Stunde setzte auch Schwein 1 vollkommen flüssigen Kot ab. Bei der Temperaturmessung am nächsten Morgen blieben die Tiere bewegungslos liegen. 22 Stunden nach der Injektion hatte der Kot wieder normale Konsistenz. Die Schweine machten jedoch den ganzen Tag über einen apathischen Eindruck, lagen ständig und standen nur zum Trinken auf. Gleichzeitig wurden Ohrlappenödem und Tränenfluß, der bei Tier 2 eitrig war, festgestellt. Diese Symptome dauerten bis zum Morgen des 3. Tages an.

56 Stunden nach Versuchsbeginn fraß Schwein 1 zum ersten Mal wieder und sein Allgemeinzustand besserte sich von Stunde zu Stunde. Schwein 2 fraß 70 Stunden nach der Injektion mit mäßigem Appetit.

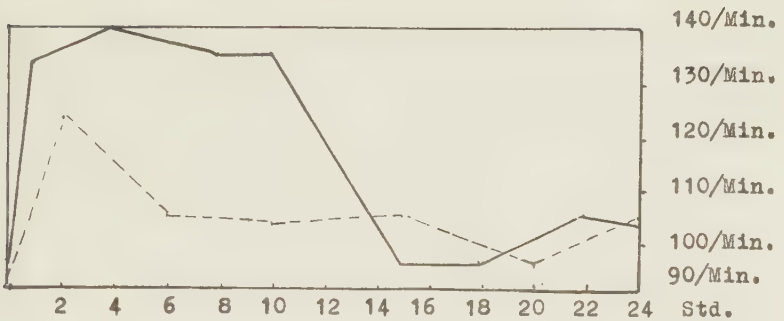
Aus den Diagrammen Nr. 2 (siehe nächste Seite) sind Temperatur-, Puls- und Atmungsfrequenz in den ersten 24 Stunden des Versuches zu ersehen.

— Schwein 1
- - - - - Schwein 2

Temperatur



Puls



Atmung

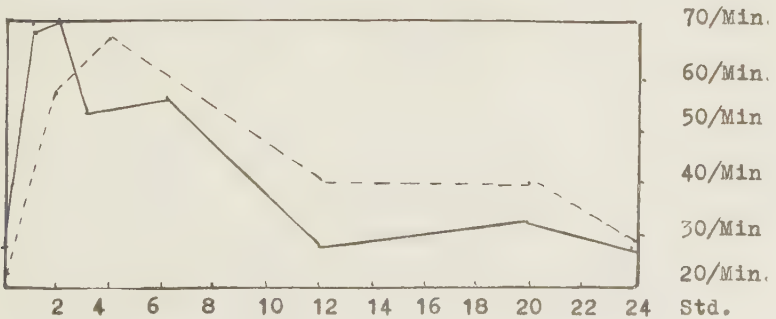


Diagramm Nr. 2: Temperatur, Puls- und Atmungsfrequenz von zwei mit Kolitoxinen gespritzten Schweinen (Versuch III)

Versuch IV

Nun sollte die Wirkung einer fraktionierten Verabreichung des Koli-Extraktes E geprüft werden.

Einem 36 kg schweren Schwein (1) wurden 8 ccm und einem 35,5 kg schweren Tier (2) 9 ccm des Extraktes "E" intravenös verabreicht. 15 Minuten nach der Injektion legten sich beide Tiere nieder und die Atemfrequenz erhöhte sich auf 96/Min. bei Tier 1 und auf 102/Min. bei Tier 2. Nach weiteren 10 Minuten bekam Schwein 1 starke Brechanfälle, die 15 Min. dauerten. 1 Stunde nach der Verabreichung konnte Schwein 2 nur mit größter Mühe aufstehen. Sein Gang war schwankend und nach weiteren 2 Stunden hatte es leichte Krämpfe. Beide Tiere machten einen müden und apathischen Eindruck. Dyspnoe und deutlich hörbare Atmung konnten beobachtet werden.

Um festzustellen, ob die mit dem Extrakt verabreichten lebenden Koli keime mit dem Kot ausgeschieden werden, entnahm ich 30 Stunden nach der Injektion beiden Tieren eine Kotprobe und beimpfte damit je eine Gassner- und Blutagarplatte. Nach 24-stündiger Bebrütungszeit konnte neben anderen Keimen auch Wachstum von hämolytischen und nicht hämolytischen Koli keimen festgestellt werden. Durch die Schnellagglutination prüfte ich ihre serologische Zugehörigkeit und stellte fest, daß sie nicht dem Serotyp 0 139 : K 82 : H 1 zugehörten.

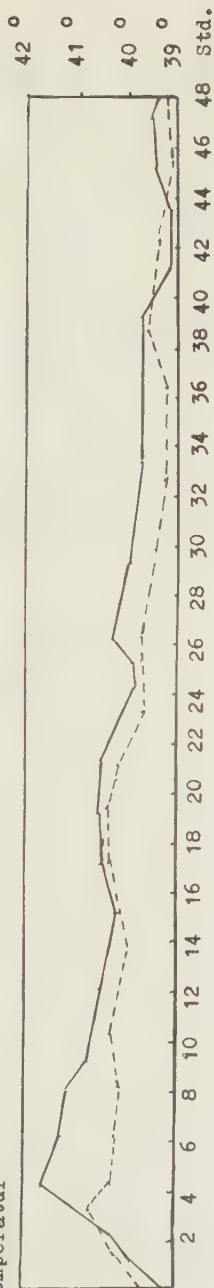
Aus den Diagrammen Nr. 3 sind die Temperaturschwankungen beider injizierten Schweine in den ersten 48 Stunden sowie die Puls- und Atmungsfrequenz in den ersten 36 Stunden nach der Toxinverabreichung zu ersehen.

Die Kurven zeigen, daß 3 bzw. 4 Stunden nach der Injektion des Extraktes die Rektaltemperatur bei beiden Schweinen den Höhepunkt von $40,7^{\circ}\text{C}$ bzw. $40,7^{\circ}\text{C}$ erreichte. Die zweite Verabreichung beeinflusste die Temperaturkurve kaum merkbar, dagegen stieg Puls- und Atmungsfrequenz eine Stunde post injectionem erheblich an.

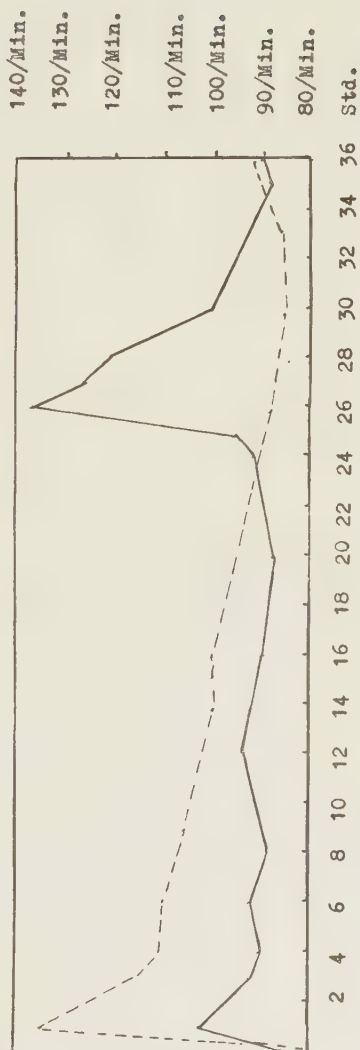
Die Versuche III und IV zeigen, daß es durch Verabreichung eines aus beta-hämolytischen Koli keimen des Serotyps 0 139 : K 82 : H 1 hergestellten Extraktes möglich war, Symptome der Ödemkrankheit hervorzurufen, wie sie schon Gregory (27), Timoney (62), Šolka und Mitarbeiter (21) beschrieben haben (Muskelschwäche, Durchfall, schwankender Gang, Tränenfluß und Ohrlappenödem). Da in unseren Versuchen keines der Tiere starb, konnten eventuell eingetretene pathologische Veränderungen an den Organen nicht festgestellt werden. Die zweimalige fraktionierte Verabreichung des Toxines bedingte ein verlängertes Vorhandensein der Krankheitssymptome.

Diagramm Nr. 3: Temperatur und Pulsfrequenz eines ein- und eines zweimalig mit Kolitoxin gespritzten Schweines (Versuch IV)

Temperatur

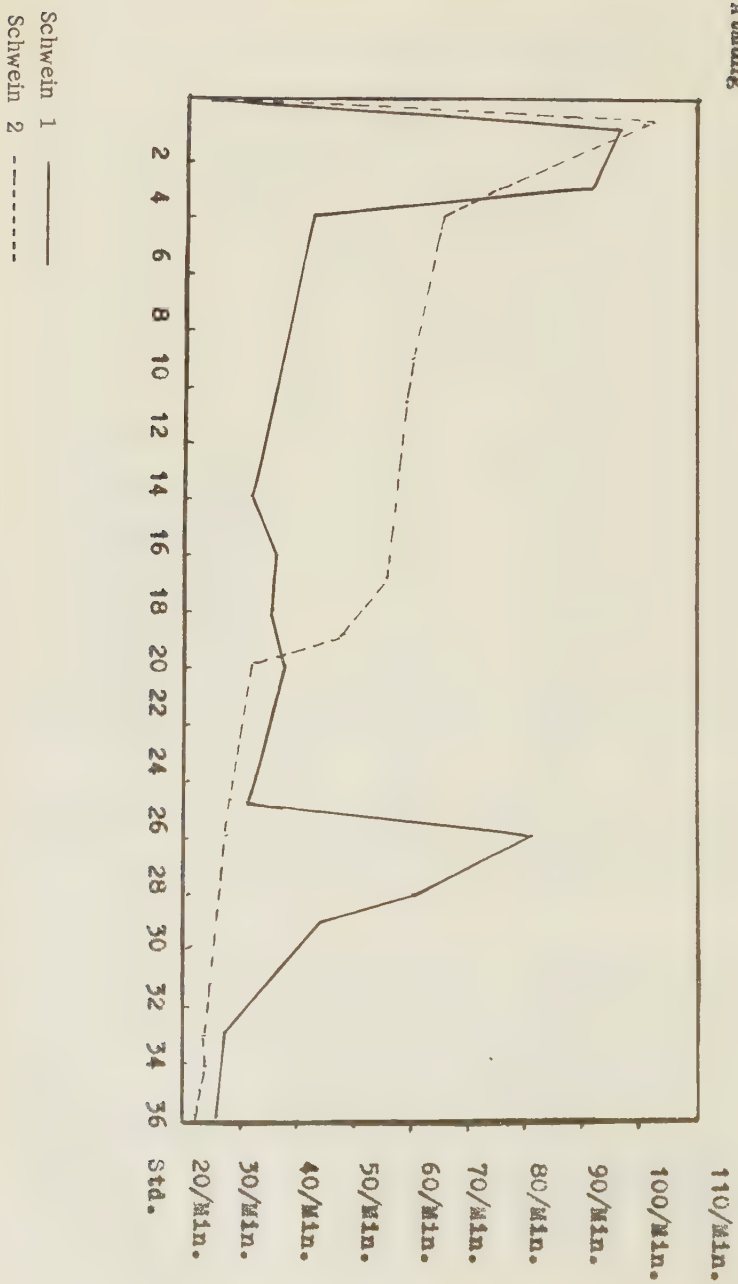


Puls



zu Diagramm Nr. 3:

Atmung



Versuch V

Um zu untersuchen, ob eine intraperitoneale Verabreichung des Extraktes "E" ebenfalls Symptome der Ödemkrankheit hervorruft, wurde folgender Versuch gemacht:

Einem 48,5 kg schweren Schwein wurden 13 ccm Kolitoxin intraperitoneal injiziert. Eine Stunde nach der Verabreichung zeigte das Tier sichtbare Unruhe und die Atemfrequenz erhöhte sich plötzlich, doch erst nach 2 Stunden legte es sich nieder. 5 Stunden nach der Verabreichung trat Dyspnoe ein, die etwa 2 Stunden andauerte. Am folgenden Morgen stand das Tier wieder auf und machte einen munteren Eindruck. Es waren weder Ödeme noch Bewegungsstörungen vorhanden. 26 Stunden nach Versuchsbeginn fraß das Schwein wieder und sein Kot hatte normale Konsistenz.

Wie in Versuch IV wurde auch in diesem Falle eine evtl. Ausscheidung der verabreichten Koli-keime mit dem Kot nachgeprüft. In den 25, 40 und 72 Stunden nach der Toxinverabreichung abgenommenen Kotproben konnten jedoch keine hämolytischen Koli-keime des Serotyps 0 139 : K 82 : H 1 nachgewiesen werden.

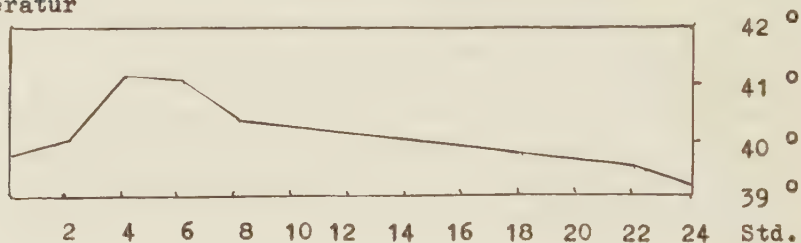
Das Tier verlor im Laufe des Versuchs 0,5 kg an Gewicht.

Die Werte für Temperatur, Puls und Atmung sind in den Diagrammen Nr. 4 eingezeichnet. Sie zeigen, daß die Atmungs- und Pulsfrequenz nach der intraperitonealen Applikation des Toxins bedeutend niedriger waren als nach der intravenösen Verabreichung in den Versuchen III und IV. Während in diesem Versuch Werte von 67/Min. Atem- bzw. 106/Min. Pulsfrequenz beobachtet wurden, stellte ich bei den intravenös-gespritzten Tieren Pulsfrequenzen von 130 bis 140/Min. und Atmungsfrequenzen von 70 bis 102 Min. fest.

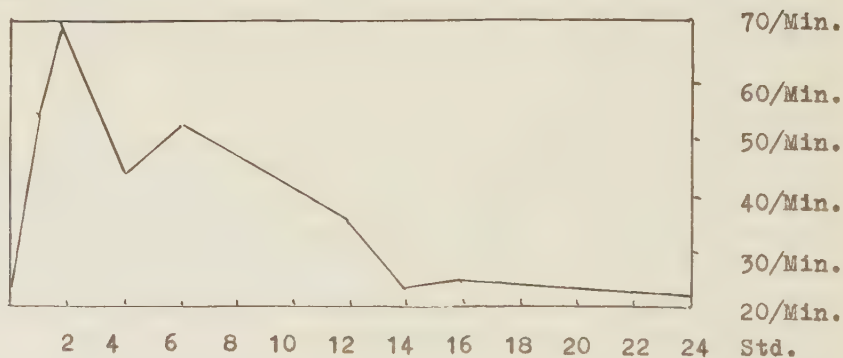
Wie der Versuch V ergab, hatte die intraperitoneale Verabreichung einer bereits zur intravenösen Injektion erfolgreich verwendeten Dosis des gleichen Koli-Extraktes "E" einen sehr milden Krankheitsverlauf des Versuchsschweines zur Folge. Die Symptome der Ödemkrankheit waren nicht vorhanden. Meiner Meinung nach dürfte dies auf die langsame Resorption des Toxins zurückzuführen sein.

Diagramm Nr. 4: Temperatur, Atmungs- und Pulsfrequenz eines intraperitoneal mit Kolitoxin gespritzten Schweines (Versuch V)

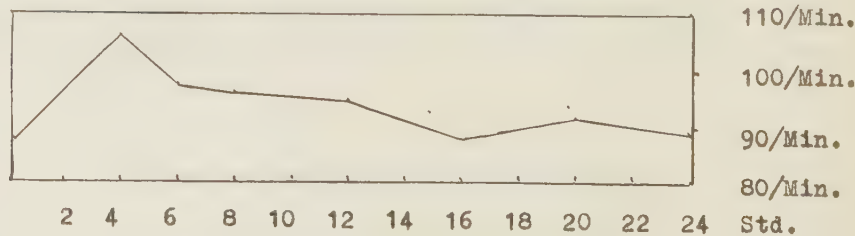
Temperatur



Atmung



Puls



Versuch VI

Im nun folgenden Kontrollversuch sollte festgestellt werden, ob ein aus beta-hämolytischen Kolikeimen des Serotyps 0 : 78 hergestellter Extrakt ebenfalls imstande ist, Symptome der Ödemkrankheit auszulösen. Die Kolikeime wurden aus einem an Koliseptikämie eingegangenen Kalb herausgezüchtet. Die Herstellung dieses Injektionsmaterials erfolgte nach der gleichen Methode wie bei Extrakt "E". Die Zahl der lebenden Keime betrug 24 Stunden vor der Verabreichung 260 pro ccm.

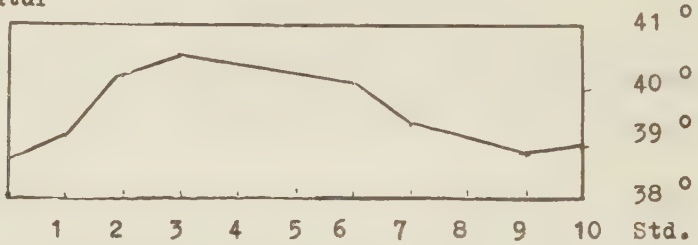
Einem 40,5 kg schweren Schwein wurden 9 ccm des Extraktes intravenös injiziert. 10 Minuten später zeigte das Tier leichten Brechreiz, der beinahe 40 Minuten andauerte; der Speichelfluß war stark. Anschließend legte sich das Tier hin. Die Atmung war unruhig und die Atemfrequenz erhöhte sich auf 66/Min. 2 Stunden nach der Verabreichung des Extraktes zeigte das Schwein leichte Krämpfe und setzte 3mal innerhalb kurzer Zeit Kot von normaler Konsistenz ab. Eine halbe Stunde später stand das Tier auf und bewegte sich völlig normal, wobei es einen munteren Eindruck machte. Am darauffolgenden Morgen wurde es stehend vorgefunden und an der Futteranlage konnte festgestellt werden, daß es nachts gefressen hatte. Tagsüber trank es öfters und 27 Stunden nach der Injektion zeigte es bereits wieder guten Appetit. Am Rande des sonst blassen Ohrlappens wurden blaurote Flecken beobachtet, ein Ödem war aber nicht vorhanden. Der Allgemeinzustand war nach 36 Stunden völlig normal.

Dieser Versuch zeigt, daß der von Stamm 0 : 78 hergestellte Extrakt beim Intizieren Schweine keine Symptome der Ödemkrankheit hervorzurufen vermochte.

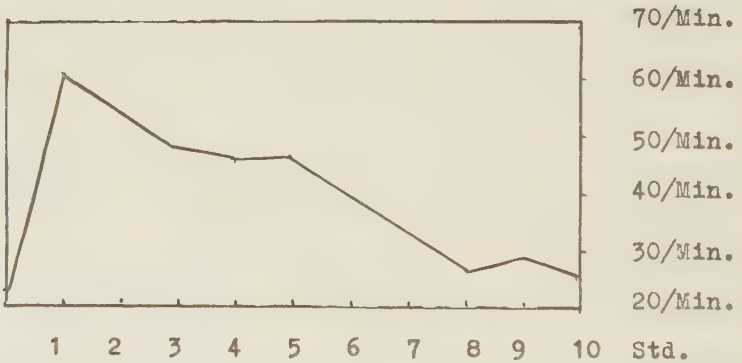
Die Werte für Temperatur, Puls und Atmung sind in den Diagrammen Nr. 5 angegeben. Aus ihnen geht hervor, daß 3 Stunden nach der Injektion sowohl die Rektaltemperatur wie die Atem- und Pulsfrequenz angestiegen waren und zwar wurden Werte bis $40,3^{\circ}\text{C}$ und eine Atem- bzw. Pulsfrequenz von 60/Min. bzw. 124/Min. beobachtet. Nach 8 Stunden wurden wieder normale Temperatur- sowie Atem- und Pulsverhältnisse festgestellt.

Diagramm Nr. 5: Temperatur, Atmungs- und Pulsfrequenz eines mit
Extrakt des Kolistammes Serotyp 0 78 gespritzten
Schweines (Versuch VI)

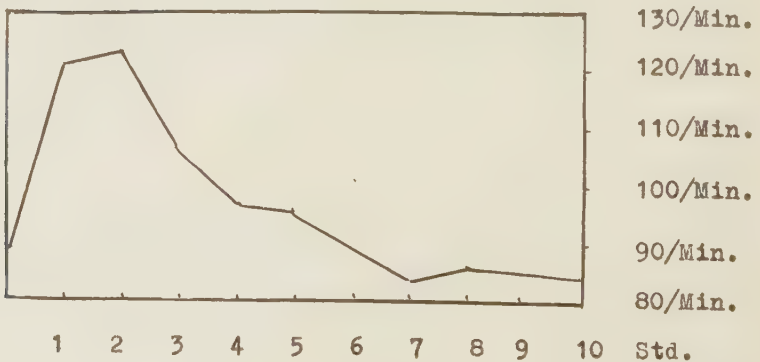
Temperatur



Atmung



Puls



Versuch VII

Wie aus der Literatur hervorgeht, wirkt Kolitoxin im Organismus gefäßwandschädigend, wodurch als Folge erhöhter Permeabilität der Gefäße Ödeme entstehen. In der Humanmedizin werden diese Symptome durch Diuretikagaben behandelt, die den Wassergehalt wieder normalisieren. Das von der Firma Lederle hergestellte Mittel "Diamox" dient diesem Zweck, wirkt als Fermentinhibitor spezifisch auf die Kohlensäureanhydrase und verlangsamt die Reaktion ($\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$). Dadurch wird eine gesteigerte Diurese ausgelöst. Nachdem ich nun in den Versuchen III und IV die Wirksamkeit des Koliextraktes "E" im Schweineversuch festgestellt hatte und durch seine Verabreichung Ödeme bei den Tieren auszulösen vermochte, ging ich daran, die Wirkung des Diuretikums "Diamox" auf den Verlauf dieser Erkrankung zu prüfen, wenn es gleich nach dem Kolitoxin intravenös verabreicht wird.

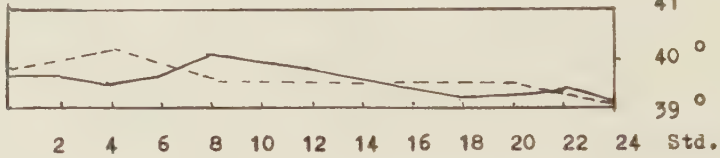
Einem 44 kg schweren Schwein wurden 11 ccm des Koliextraktes "E" und anschließend 2,5 ccm (250 mg) "Diamox" intravenös verabreicht. Nach 35 Minuten erbrach das Schwein und legte sich bei krampfartiger Atmung nieder. 1 1/2 Stunden nach der Injektion wurden die Ohrlapfen blaurot. Das Tier setzte öfters Kot in kleinen Mengen ab, anfangs von normaler, später von breiartiger Konsistenz. 3 Stunden nach der Verabreichung konnte das Schwein nicht mehr aufstehen, blieb 30 - 40 Sekunden auf den Hinterläufen aufrecht sitzen und legte sich dann wieder hin. Das Tier urinierte liegend öfters und reichlich. Der abgesetzte Kot war flüssig. 6 Stunden nach der Injektion wurde ein Ohrlapfenödem tastbar und Tränenfluß trat ein. Das Tier blieb weiterhin liegen. Am nächsten Morgen, als es zur Temperaturmessung aufgetrieben wurde, machte es einige schwankende Schritte. Das Schwein trank und urinierte öfters und auffallend reichlich. Eine leichte Konjunktivitis und eitriger Tränenfluß waren festzustellen. 22 Stunden post injectionem hatte der Kot wieder die normale Konsistenz. Das Tier machte aber immer noch einen müden Eindruck und stand nur zum Trinken auf. Erst 46 Stunden nach Versuchsbeginn fraß das Schwein ein wenig und zeigte bereits am Nachmittag des dritten Tages guten Appetit.

Im Laufe des Versuches verlor das Tier 3,0 kg an Gewicht.

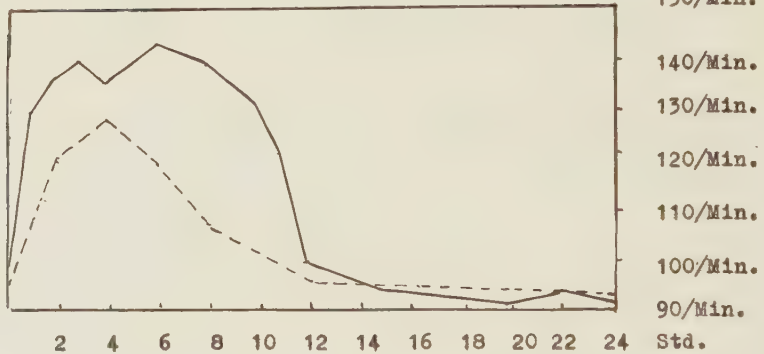
Einem zweiten 46 kg schweren Schwein wurden 12 ccm Toxin und anschließend 2,5 ccm (250 mg) "Diamox" intravenös injiziert. Nach wenigen Minuten erbrach das Tier, 15 Minuten später legte es sich nieder und zeigte nach 1 Stunde leichte Krämpfe, die über 3 Stunden andauerten. Das Schwein urinierte mehrmals innerhalb einer Stunde. Aufstehen konnte es nicht und sein Zustand grenzte an einen Kollaps. Kurze Zeit später wurde es an den ventralen Partien des Körpers blaurot; 6 Stunden nach der Injektion wurde Tränenfluß festgestellt. Nach einer weiteren

Diagramm Nr. 6: Temperatur, Atmungs- und Pulsfrequenz bei zwei mit Kolitoxin und "Diamox" behandelten Schweinen (Versuch VII)

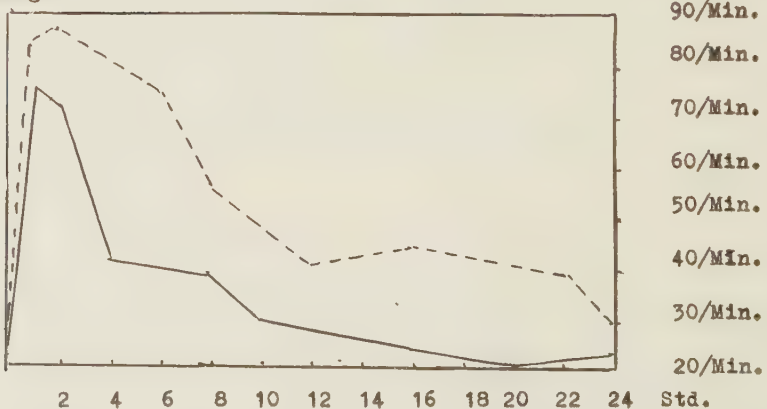
Temperatur



Puls



Atmung



Schwein 1 —————
Schwein 2 - - - - -

Stunde stand das Tier jedoch bereits erstmals wieder auf, doch war sein Gang schwankend. 10 Stunden nach Versuchsbeginn zeigten nur noch die Ohrklappen eine blaurote Färbung. Bei der Temperaturmessung am darauffolgenden Morgen stand das Schwein zwar auf, legte sich aber sofort wieder hin. Sein Allgemeinbefinden war schlecht; der Gang schwankend, das Ohrklappenödem stark ausgeprägt. Das Tier trank oft und viel und urinierte auch liegend.

Am Morgen des 2. Tages stand das Schwein auf, sein Zustand hatte sich wesentlich gebessert und das Ohrklappenödem war verschwunden. Auch der Tränenfluß war geringer und Bewegungsstörungen konnten nicht mehr beobachtet werden. 45 Stunden nach der Injektion fraß das Tier ein wenig. nach weiteren 6 Stunden mit mäßigem Appetit. Es urinierte öfters und reichlich. Am darauffolgenden Tag lag es zwar, war aber munter und hatte Appetit. Während des ganzen Versuches konnte kein Durchfall beobachtet werden. 72 Stunden nach Versuchsbeginn wurde ein Gewichtsverlust von 1 1/2 kg festgestellt. 32 Stunden nach der Injektion wurde den Tieren, um nachzuprüfen, ob im Kot die eingespritzten lebenden Kolikeime nachzuweisen wären, Kotproben entnommen und bakteriologisch untersucht. Neben anderen Keimen wurden hämolytische und nicht hämolytische Kolikeime nachgewiesen. Die hämolytischen *E. coli* gehörten nicht zum Serotyp 0 139 : K 82 : H 1.

Die Werte für Temperatur, Puls und Atmung sind aus den Diagrammen Nr. 6 zu entnehmen. Aus den Kurven ist bei den mit Toxin und anschließend mit "Diamox" und Toxin behandelten Tieren eine etwas niedrigere Rektaltemperatur, dagegen aber eine etwas höhere Atem- und Pulsfrequenz im Vergleich zu den mit Toxin allein behandelten Tieren der Versuche III und IV zu ersehen.

Weiterhin zeigte dieser Versuch, daß das Diuretikum "Diamox" die Krankheitsdauer verkürzt hatte, denn die Schweine, die das Mittel zusätzlich zum Kolitoxin erhalten hatten, erholten sich bereits nach 2 Tagen, während die nur mit Kolitoxin gespritzten Tiere erst nach 3 Tagen völlig genesen waren.

Das Diuretikum stellt aber gleichzeitig eine zusätzliche Belastung des tierischen Organismus dar, die sich in einem sehr schlechten Allgemeinzustand manifestierte, der in den ersten 20 Stunden nach der Einspritzung sogar einem Kollaps ähnelte.

D. Therapieversuche in der Praxis mit "Diamox"

Da eine gleichzeitige Verabreichung des Kolitoxins und des Diuretikums "Diamox" den Verlauf der experimentell erzeugten Ödemkrankheit beeinflusste, indem die Krankheitsdauer verkürzt und die Genesung beschleunigt wurde, versuchte ich nun mit diesem Mittel auch natürlich erkrankte Ferkel zu behandeln.

Wie aus der Tabelle 2 zu ersehen ist, wurde Tieren in verschiedenen Stadien der Krankheit das Diuretikum mit unterschiedlichem Erfolg verabreicht.

Wie schon in Versuch VII angedeutet wurde, verursachte die Behandlung mit dem Diuretikum "Diamox" eine zusätzliche Belastung des Allgemeinzustandes, wenn das Mittel zusammen mit Kolitoxin an Schweine verabreicht wurde. Bei den natürlich erkrankten Ferkeln sind nun die Symptome der Ödemkrankheit durch die ständige Resorption des Toxins aus dem Darmkanal noch stärker ausgeprägt als bei Tieren, die Toxin injiziert bekommen. Unter der Bezeichnung "ausgeprägte Symptome" verstehe ich Lid- und Nasenrückenödem, Bewegungsstörungen, Futterverweigerung, Atembeschwerden und evtl. vorausgegangenen Durchfall. Die Behandlungsergebnisse, die aus der Tabelle 2 ersichtlich sind, zeigen, daß bei diesen natürlich erkrankten Tieren die das Allgemeinbefinden verschlechternde Wirkung des Medikamentes "Diamox" zum Exitus führte. Dagegen genasen die Ferkel, bei denen die Krankheitssymptome nicht deutlich ausgeprägt oder erst die Anfangserscheinungen in Form von Durchfall aufgetreten waren. In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung interessant, daß die intramuskuläre Applikation von den Tieren wesentlich besser vertragen wurde als die intravenöse. Vielleicht ist der Grund darin zu suchen, daß die momentane Belastung der an und für sich schon sehr kranken Tiere durch eine intramuskuläre Applikation nicht so stark ist.

E. Therapieversuche in der Praxis mit Aureomycin

Wie aus der Literatur zu ersehen ist, wandten einige Autoren bei der Behandlung der Ödemkrankheit Antibiotika mit gutem Erfolg an. So verabreichte Glättli (29), obwohl er die Ödemkrankheit für eine Allergie hält, bei ödemkranken Ferkeln, die Fieber und erhöhte Pulsfrequenz aufwiesen, 250 mg Aureomycin in Kapseln pro Tier, um die durch Keime ausgelösten sekundären Komplikationen zu beeinflussen.

Auch Bronsch (15) wandte erfolgreich bei der Behandlung der Ödemkrankheit ein Breitspektrumantibiotikum an.

In folgendem Versuch prüfte ich deshalb ebenfalls in 5 Betrieben, in denen bereits etliche Ferkel mit typischen Erscheinungen der Ödemkrankheit erkrankt bzw. eingegangen waren, die Wirkung einer Aureomycinbehandlung.

Tabelle 2: Ergebnisse der "Diamox"-Behandlung bei natürlich erkrankten Ferkeln

Alter Gewicht	gekauft bzw. abgesetzt	Symptome der Ödemkrankheit	Behandlung	Verhalten nach der Behandlung	Bakteriol. Befund
7 Wochen 14 kg	v. 8 Tagen	ausgeprägt	Diamox intravenös (250 mg)	Allg. Zustand wes. verschlecht, nach 20 Std.	E. coli 0 139
7 Wochen 16 kg	v. 8 Tagen	ausgeprägt	Diamox intravenös (250 mg)	Allg. Zustand wes. verschlecht, 10 Std. p. i. tot aufgefunden Sek.: keine Ödeme	E. coli 0 139
8 Wochen 19 kg	v. 10 Tagen	ausgeprägt	Diamox intravenös (250 mg)	Zustand ver- schlechtert nach 14 Std. eingegangen	Coli hämol. aber nicht 0 139
7 Wochen 16 kg	v. 8 Tagen	teilweise ausgeprägt	Diamox intramuskulär	Zustand unverändert, 3. Tag Appetit, 2,5 kg Gewichtsver- lust, genesen	E. coli 0 139
3 Ferkel 8 Wochen 20 kg	v. 10 Tagen	Durchfall, sonst keine Symptome	Diamox intramuskulär (250 mg)	nicht erkrankt	E. coli 0 139

Siebenundzwanzig 7 bis 9 Wochen alten und 13 - 17 kg schweren Tieren, die teilweise schon Durchfall hatten und in deren Kot bis zu 45 % hämolytische Koli-keime vom Serotyp 0 139 : K 82 : H 1 nachgewiesen wurden, verabreichte ich peroral 20,0 g Aureomycin-Supplement V pro Tier und Tag.

Nur ein 7 Wochen altes und 13 kg schweres Ferkel, das vor der Aureomycin-Gabe auch schon Futter verweigert hatte und dem deshalb 20,0 g Aureomycin mit Honig vermischt auf die Zunge geschmiert wurde, ist nach 40 Stunden mit später aufgetretenen ausgeprägten Symptomen der Ödemkrankheit eingegangen. Die übrigen behandelten Tiere genasen bzw. erkrankten nicht. Nach 4-tägiger peroraler Verabreichung des Aureomycin-Supplements V wurden im Kot von den 8 untersuchten Ferkeln keine hämolytischen Koli-keime vom Serotyp 0 139 mehr nachgewiesen.

Die Behandlungsergebnisse und die bakteriologischen Kotbefunde sind in der Tabelle 3 dargestellt (siehe nächste Seite).

Dieser Versuch zeigt, daß in Beständen, in denen die Ödemkrankheit herrschte, mit 20,0 g Aureomycin-Supplement V pro Tier und Tag behandelte Ferkel, die nur Symptome im Frühstadium (Durchfall) aufwiesen, genasen. Sowohl bei ihnen wie auch bei Tieren, die ohne Krankheitserscheinungen behandelt wurden, verschwanden die vorher im Kot vorhandenen hämolytischen Koli-keime des Serotyps 0 139 nach 4-tägiger Aureomycin-Behandlung.

Aus diesen Ergebnissen kann der Schluß gezogen werden, daß eine bestimmte Dosis von Aureomycin-Supplement V vom Absetzen an täglich mit Futter verabreicht ein Überhandnehmen der E. coli-Keime vom Serotyp 0 139 im Darmkanal verhindert und in gefährdeten Betrieben eine wirksame Vorbeugungsmaßnahme darstellen kann.

Tabelle 3: Ergebnisse der Aureomycin-Behandlung in ödemkrankheitsgefährdeten Betrieben

Anzahl d. behan- delten Ferkel	Alter, Gewicht	gekauft bzw. abgesetzt	Symptome vor der Behandlung		Resultat der Behandlung	
			klinisch	bakteriol. Befund d. Kotuntersuchung	klinisch	bakteriol. Befund d. Kotuntersuchung
1	7 Wochen 13 kg	v. 8 Tagen	Durchfall, Futterver- weigerung	E. coli 0 139	ausgeprägte Symptome d. Ödemkrankheit eingegangen nach 40 Std.	E. coli 0 139 in Kot und Mesenterial- lymphknoten
6	7 Wochen ca. 15 kg	v. 8 Tagen	3 mit, 3 ohne Durch- fall	E. coli 0 139	genesen bzw. nicht er- krankt	keine hämol., E. coli 0 139
4	8 Wochen ca. 17 kg	v. 8 Tagen	2 mit, 2 ohne Durch- fall	E. coli hämol. aber nicht 0 139	genesen bzw. nicht er- krankt	keine hämol., E. coli
7	7 Wochen ca. 15 kg	v. 8 Tagen	2 mit, 5 ohne Durch- fall	E. coli 0 139	genesen bzw. nicht er- krankt	keine hämol., E. coli 0 139
9	8 Wochen ca. 16,5 kg	v. 10 Tagen	3 mit, 6 ohne Durch- fall	E. coli 0 139	genesen bzw. nicht er- krankt	keine hämol., E. coli 0 139

IV. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Im Darm und in den Mesenteriallymphknoten der an Ödemkrankheit verendeten Schweine werden nach Angaben von Hess (31), Paschertz (47), Sojka, Erskine und Lloyd (20) in 65 bis 74 % der Fälle beta-hämolytische Koliikeime vom Serotyp 0 139 : K 82 : H 1 gefunden. Auf Grund dieser Tatsache wird ein ursächlicher Zusammenhang zwischen diesen Keimen und der Ödemkrankheit vermutet. Es gelang tatsächlich verschiedenen Autoren (Erskine, Sojka, Lloyd (21), Gregory (26) u. a.) mit Extrakten der Koliikeime dieses Serotyps bei Mäusen und Schweinen Symptome der Ödemkrankheit hervorzurufen.

Anlehnung an diese Arbeiten bereitete ich aus einem beta-hämolytischen Kolistamm, der aus einem ödemkranken Ferkel herausgezüchtet wurde, durch 10maliges Einfrieren und Auftauen der Keimabschwemmung von 0,1 %igem Glukosenährboden einen Extrakt, der, intravenös und intraperitoneal an Mäusen und Schweine verabreicht, Symptome der Ödemkrankheit auslöste, wie unsicherer Gang, Atemnot, Muskelschwäche und Durchfall. Über ähnliche Befunde berichten Bouckaert, Oyaert und Sierens (13). Ein Ödem der Ohrlapfen und Tränenfluß trat in einem Fall schon nach 6 Stunden ein, bei den übrigen injizierten Schweinen erst am folgenden Tag. Sojka, Erskine und Lloyd (20) beschreiben gleichfalls diese Symptome, die aber bei ihren Versuchsschweinen nach einer längeren Zeitspanne eingetreten waren. Bei einer nach 25 Stunden wiederholten intravenösen Gabe des Kolitoxins beobachtete ich ein verlängertes Vorhandensein der Krankheitssymptome.

Durch andere Verfahren (Abschwemmung in hypotonischer Lösung, Homogenisierung, Beschallung, Bestrahlung mit UV-Lampe) und auf flüssigen Nährböden gelang es mir nicht, einen wirksamen Koliextrakt zu gewinnen. Bouckaert und Mitarbeiter (13) dagegen konnten über die Herstellung eines Kolitoxins durch Beschallung berichten.

Bei dem von mir verwendeten Ultraschallapparat handelte es sich um das Siemensgerät "Sonostat". Die Kolisuspension wurde mit einer Schallfrequenz, die sonst für therapeutische Zwecke verwendet wird, beschallt. Meiner Ansicht nach war diese Frequenz, sowie auch die Wellenlänge bei der Bestrahlung der Kulturen mit der UV-Lampe zur Abtötung der Koliikeime nicht geeignet.

Auch mit dem aus dem Dünndarm eines an Ödemkrankheit verendeten Schweines gewonnenen Extrakt konnte ich bei dem injizierten Tier keine typischen

Symptome der Ödemkrankheit hervorrufen im Gegensatz zu Timoney (62), Börger (14) u. a. Der Grund mag vielleicht darin liegen, daß der von mir hergestellte Darmextrakt bis zur Verabreichung 4 Monate lang in der Tiefkühltruhe bei -20°C aufbewahrt wurde, obwohl Timoney (62) andererseits die Wirksamkeit des von ihm hergestellten und allerdings nur bei $-6,5^{\circ}\text{C}$ aufbewahrten Extraktes mit 11 Monaten angibt.

Schweine, denen simultan Kolitoxin und 250 mg des Diuretikums "Diamox" intravenös injiziert wurden, zeigten sofort nach der Verabreichung eine an Kollaps grenzende Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Die Tiere erholten sich jedoch nach einigen Stunden und die Krankheitsdauer erfuhr durch die "Diamox"-Gaben eine Verkürzung. Während nämlich die mit Kolitoxin allein gespritzten Tiere erst nach 3 Tagen genasen, waren die mit Toxinen und "Diamox" simultan behandelten zwei Tage nach der Injektion wieder gesund.

Natürlich erkrankte Ferkel, bei denen die Krankheitssymptome noch nicht deutlich ausgeprägt waren, genasen nach Behandlung mit "Diamox". Tiere jedoch, denen das Mittel im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit verabreicht wurde, starben. Dieses Ergebnis stimmt mit dem Bericht von Flückiger (22) überein, der das Diuretikum "Hydrochlorothiazid" in Dosen von 50 - 75 mg zur Therapie bei ödemkranken Ferkeln verwandte. Auch ihm gelang es, bei Ferkeln mit noch nicht ausgesprochenen Krankheitserscheinungen durch Behandlung mit dem Diuretikum die Sterblichkeit erheblich zu senken. Tiere mit ausgesprochenen Symptomen verendeten meist nach der Behandlung.

In Beständen, in denen bereits Ausfälle durch die Ödemkrankheit zu verzeichnen waren, behandelte ich mit Erfolg Ferkel im Anfangsstadium der Ödemkrankheit (Durchfall) mit peroralen Gaben von 20,0 g Aureomycin-Supplement $\times 1$ pro Tier und Tag. Die Tage nach der ersten und zweiten Verabreichung konnten im Kot der 8 untersuchten Ferkel keine hämolytischen Keime mehr nachgewiesen werden. So wurde ein Überhandnehmen der E. coli vom Serotyp 0 139 : K 82 : H 1 im Darmkanal verhindert und damit ein Glied in der Kette der Krankheitsfaktoren ausgeschlossen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

- 1.) Es wurde versucht, aus beta-hämolytischen E.coli-Stämmen des Serotyps 0 139 : K 82 : H 1, die aus ödemkranken Schweinen isoliert wurden, durch Anwendung verschiedener Keimabtötungsmethoden sowie Nährböden Extrakte herzustellen, die bei Versuchstieren Syndrome der Ödemkrankheit bewirken.
- 2.) Von einem auf festem Nährboden gezüchteten Kolistamm gelang es, durch 10maliges Einfrieren und Auftauen ein Toxin zu gewinnen, das intravenös und intraperitoneal verabreicht bei Mäusen ödemkrankheitsähnliche Symptome erzeugte.
- 3.) Die Herstellung wirksamer Toxine aus flüssigen Kolkulturen ist nicht gelungen. Die injizierten Mäuse zeigten keine typischen Ödemkrankheitssymptome.
- 4.) Der aus dem beta-hämolytischen Kolistamm 0 139 : K 82 : H 1 hergestellte Koliextrakt löste bei intravenös injizierten Schweinen Syndrome der Ödemkrankheit aus.
- 5.) Bei der intraperitonealen Verabreichung des gleichen Toxins wurden keine typischen Symptome der Ödemkrankheit beobachtet.
- 6.) Eine nach 25 Stunden wiederholte intravenöse Gabe des Koli-Extraktes verursachte ein verlängertes Vorhandensein der Ödemkrankheitssymptome.
- 7.) Ein zur Kontrolle in gleicher Weise hergestellter Extrakt aus einem kälberpathogenen hämolytischen Kolistamm des Serotyps 0 : 78 rief bei dem injizierten Schwein keine ödemkrankheitsähnlichen Symptome hervor.
- 8.) 250 mg "Diamox" (2-Acetyl-amino-1,3,4-thiazol-5-Sulfonamid) gleich nach dem Kolitoxin intravenös an Schweine verabreicht verkürzte zwar die Krankheitsdauer, stellte aber eine zusätzliche Belastung des Organismus dar.
- 9.) Bei natürlich erkrankten ödemkranken Ferkeln in der Praxis wurde festgestellt, daß Tiere, denen "Diamox" im Anfangsstadium der Erkrankung verabreicht wurde, genasen. Dagegen verendeten die mit dem Mittel behandelten Schweine, die bereits stark ausgeprägte Krankheitssymptome aufwiesen, nach einigen Stunden.

- 10.) In Betrieben, in denen die Ödemkrankheit herrschte, erwiesen sich perorale Gaben von 20,0 g Aureomycin-Supplement-V pro Tier und Tag bei Ferkeln im Anfangsstadium der Erkrankung als erfolgreich, während ein mit stark ausgeprägten Symptomen der Ödemkrankheit behandeltes Tier verendete. Es wird daher vorgeschlagen, als Vorbeugungsmaßnahme in gefährdeten Betrieben vom Absetzen an bis zum Alter von 12 Wochen täglich mit dem Futter 10 g Aureomycin-Supplement-V pro Tier zu verabreichen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Anon: La malattia degli edemi dei suini.
Gazz. Vet. 1, 2 - 7
Ref.: Vet. Bull. 23, 159 (1953)
2. Anthony, D.J.: Some aspects of pig production and disease.
Vet. Rec. 62, 39-41 (1950)
3. Austvoll, J.: Gut oedema in Norway.
14. Int. Vet. Kongreß, Stockholm,
Proceedings Part I, Vol. 1, 620-623
4. Baier, W. u.
F. Schaetz: Tierärztl. Geburtskde.
3. Aufl. 1958, Ferd. Enke Verlag, Stuttgart
5. Ballmoos, P.: Über die Vibrionen-Dysenterie des Schweines.
Schweiz. Arch. f. Tierhk. 92, 154 (1950)
6. Barr, W. A. B.: Oedema disease of swine.
Vet. Rec. 64, 168-169 (1952)
7. Barei, S. u.
Pinaghi, C.: Die sog. Ödemkrankheit der Schweine.
La Clinica Vet. 74, 309-314
8. Barron, N. S. u.
D. Howell: Oedema disease of swine.
Vet. Rec. 61, 790 (1949)
9. Beer, J.: Schwerpunkte bei der tierärztlichen Betreuung
der Schweinebestände.
Mh. Vet. Med. 16, 288 (1961)
10. Bertrand, M.: Some aspects of entero-toxemia in swine.
Rev. Med. Vet. 103, 698-713
11. Blount, W. P.: Oedema disease of swine.
Vet. Rec. 64, 201 (1952)
12. Bosold, H.: Untersuchungen über die kausale und formale
Genese der sog. Ödemkrankheit des Schweines.
Vet. Med. Diss., München 1959
13. Bouckaert, J. H.,
Oyaert, W. u.
R. Sierens: Gutödem beim Schwein.
DTW 31, 349 (1960)

14. Börger, K.: Die Ödemkrankheit des Schweines.
BMTW 71, 293 (1958)
15. Bronsch, K. u.
P. Kämpf: Die Ödemkrankheit des Schweines - teilweise
auch eine Ernährungsfrage.
Futter und Fütterung 11, 33-34 (1960)
16. dies. Therapieversuche zur Bekämpfung der Ödem-
krankheit.
DTW 67, 88-93 (1960)
17. Colby, R. W.,
Cunha, T. J., Lindley, Biotin-Panthothenic Acid Interrelationship and
C. E., Cordy u. Enteritis in the Panthothenic Acid Deficient Pig.
Ensminger, M. E.: J. amer. Vet. Med. Assoc. 113, 589-593 (1948)
18. Dahme, E.: Pathogenes und Morphologie der sog. Ödem-
krankheit des Schweines.
Mh. Tierhk. 10, 119 (1958)
19. Erdös, J., Hirt, G.
u. S. Szabo: Magyar Allatorvosok Lapja
Ungarische Vet. med. Blätter 10, 408-414
Ref. Landwirtschaftl. Zbl. Abt. IV, 2, 76-77 (1957)
20. Erskine, R. G., Sojka, Über den Zusammenhang von E. coli und der
W. J. u. M. K. Lloyd: Ödemkrankheit des Schweines.
Vet. Rec. 69, 293 (1957)
Ref.: Vet. Med. 11, 34 (1958)
21. dies. Die experimentelle Erzeugung eines von der
Ödemkrankheit nicht zu unterscheidenden
Syndroms.
Vet. Rec. 69, 301-303 (1957)
Ref. BMTW 70, 519 (1957)
22. Flückiger, V. u.
A. Hofer: Die Bekämpfung ödematöser Zustände bei Nutz-
tieren mit einem neuen Diuretikum.
Schweiz. Arch. f. Tierhk. 102, 27-33 (1960)
23. Gitter, M. u.
M. K. Lloyd: Haemol. bact. coli in the "Bowel oedema" Syndrome.
Brit. Vet. J. 113, 212-218 (1957)
24. Glättli, H.: Betrachtungen zur Behandlung der Ödemkrankheit
der Schweine.
Schweiz. Arch. f. Tierhk. 99, 271-275 (1957)
Ref. DTW 65, 390 (1958)

25. Gläser, K.: Wissenschaftliche Fortschritte bei den wichtigsten Schweinekrankheiten in den USA und ihre Nutzanwendung.
BMTW 67, 138 (1954)
26. Gregory, D. W.: Experimental Edema Disease (Haemol. E.coli Toxemia) in Pigs and in Mice.
Amer.J. Vet. Res. 61, 81 (1960)
27. dgl. Edema Disease (E.coli Toxemia) of Swine
Vet. Med. 53, 77 (1958)
28. Hagen, D.: Beitrag zur Ödemkrankheit der Schweine.
Med. Vet. 11, 580 (1956)
29. Hanfstingl, J.: Ferkelverluste unter besonderer Berücksichtigung der Ödemkrankheit.
Mh. Tierhk. 10, 119 (1958)
30. Hars, E.: Ödemkrankheit der Schweine in Frankreich.
Bull. Acad. Vet. 24, 341-343 (1951)
31. Hess, E. u.
 P. Suter: Die Ödemkrankheit des Schweines.
Schweiz. Arch. f. Tierhk. 100, 11 (1958)
32. Hidiruglou, M.: Zit. nach Paschertz (47) (1960)
33. Hirt, G. u.
 J. Csontos: Recherches experimentales sur l'etiology de la gastro-enterite infectieuse des porcs.
Acta Vet. Hung. 1, 205-222
34. Hudson, R.: Oedema disease of pigs.
Vet. J. 94, 356-357 (1938)
35. Ide, M. u.
 G. Sierens: "Pendelkrankheit" bei Schweinen.
Vlaam Dierg. Tijdskr. 20, 100-103 (1951)
36. Janowski, H.,
 Truszczyński, M. u.
 C. Kurek: Die Ödemkrankheit der Schweine.
Medyc. Wet. Warszawa 11, 652 (1955)
Ref. Vet. Med. 9, 479 (1956)
37. Kauffmann, F.: Enterobacteriaceae der Schweine.
Vet. Med. Kansas 47, 9 (1952)
38. Kemkamp, H. C.: Ödem-Seuche der Schweine.
Vet. Med. Kansas 47, 9 (1952)

39. Kersten, W. u.
G. Beck: Zur Pathologie und Pathogenese der sog.
Ödemkrankheit und des sog. plötzlichen Herz-
todes der Schweine.
Mh. Tierhk. 12, 116 (1960)
40. Köhler, H.: Zur sog. Ödemkrankheit des Schweines.
DTW 64, 37 (1957)
41. Lamont, H. G.,
Luke, D. u.
V. A. M. Gordon: Some pig diseases.
Vet. Rec. 62, 736-743 (1950)
42. Larski, V.: Die Ödemkrankheit der Schweine.
Medyc. Wet. Warszawa 11, 337 (1955)
Ref. Vet. Med. 9, 479 (1956)
43. Lemke, R. M.,
Bellis, D. B. u.
Hirsch, A.: Vorläufige Beobachtungen über die Beziehung
zwischen E. coli und der Ödemkrankheit der
Schweine.
Vet. Rec. 69, 601-603 (1957)
44. Luke, D. u.
V. A. M. Gordon: Observations on some pig diseases.
Vet. Rec. 62, 179-185 (1950)
45. Luke, D., Gracey,
J. F. u. V. A. M. Gordon: Oedema disease of swine.
Vet. Rec. 64, 201 (1952)
46. Merckenschlager, M.,
Schlossmann, K. u.
W. Kurz: Ein mechanischer Zellhomogenisator und seine
Anwendbarkeit auf biologische Probleme.
Biochemische Zeitschrift 329, 332-340
(1957)
47. Paschertz, H.: Ein Beitrag zur sog. Ödemkrankheit des
Schweines.
Vet. Med. Diss., München (1960)
48. Quin, A. H.: Newer problems in swine disease -
control and treatment.
Land. J. of comp. Med. 16, 265 (1952)
49. Reichel, K.: Klinische Untersuchungen zur Ödemkrankheit
des Schweines.
DTW 67, 346 (1960)

50. Riccabona-Reichenfels, J.: Die Ödemkrankheit des Schweines.
Wien, Tierärztl. Mschr. 44, 88 (1957)
51. Rupp, L.: Die Ödemkrankheit des Schweines,
Pathogenese, Prophylaxe, Therapie.
Der prakt. Tierarzt 363 (1958)
52. Shanks, P. L.: Eine ungewöhnliche Erkrankung des Verdauungstraktes bei Schweinen.
Vet. Rec. 50, 336-357 (1938)
53. dgl. Diskussions Beitrag.
Vet. Rec. 61, 41-42 (1949)
54. dgl. "Some pig diseases".
Vet. Rec. 62, 743-747 (1950)
55. Schmid, G. u. K. Klingler: Über die Schweinedysenterie.
Schweiz. Arch. f. Tierhk. 91, 232 (1949)
56. Schmid, G.: Über die Beziehungen zwischen der Ödemkrankheit und der Dysenterie der Schweine.
Schweiz. Arch. f. Tierhk. 97, 1 - 15 (1955)
57. Shofield, F. W.: Should the name "oedema disease" be changed to "enterotoxaemia" of swine.
Vet. Rec. 65, 433 (1953)
58. Shofield, F. W. u. J. D. Schröder: Some important aspects of oedema disease in swine (entro-toxemia).
Cand. J. of comp. Med. 18, 24 (1954)
59. Stojanov, W., Kostakov, A., Genev, Ch., Enčev, S. u. Ognjanov, D.: Studien über die Ödemkrankheit der Schweine in Bulgarien.
Naučni Trudove, Sofia, 1, 51-56 (1959)
60. Terpstra, J. T.: Zit. nach Timoney (61)
61. Timoney, J. F.: Oedema disease of swine.
Vet. Rec. 62, 748-754 (1950)
62. dgl. Oedema disease of swine.
Vet. Rec., 69, 1160 (1957)

63. Wesselinowitsch, S.D.: Elektrophoretische Analyse der Ödemkrankheit
beim Schwein.
Vet. Bull. 26, 90 (1956)
Ref: Vet. Med. 9, 479 (1956)
64. Woods, G. T. u.
P.D. Beamer: Gut Edema in three Illinois Swine Herds.
J. amer. Vet. Med. Assoc. 119, 436-438 (1951)
65. Zeljko: Zit. nach Timoney (62)
66. Zeller, M. u.
G. Kielwein: Ein Beitrag zur Ödemkrankheit des Schweines.
Tierärztl. Umschau 12, 260-261 (1957)

An dieser Stelle ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. A. M e y n für die Überlassung des Themas und Herrn Privatdozent Dr. J. K a l i c h für die mir jederzeit gewährte Unterstützung herzlich zu danken.

L e b e n s l a u f

Geboren wurde ich, Ivan Pavlin, am 5.3.1931 zu Radomlje-Jugoslavija als Sohn des Ziegelwerkbesitzers Ivan Pavlin und seiner Ehefrau Anna, geborene Detela. Von September 1937 bis Juni 1942 besuchte ich die Volksschule in Radomlje und Ljubljana. Dann trat ich in die 1. Klasse des Realgymnasiums in Ljubljana ein und legte im Juni 1950 die Reifeprüfung ab. Im Oktober 1950 immatrikulierte ich mich an der Universität Zagreb und studierte Tiermedizin. Nach 10-semesterigem Studium und anschließendem Prüfungsjahr bekam ich am 17.4.1957 die Approbation.

Bis März 1960 war ich als Tierarzt tätig.

Diese Arbeit habe ich am Tierhygiene Institut der Universität München angefertigt.

